

Kaleidoscope

ISSN: 2062-2597

2012/12

5. szám

Népegészségtani Intézet orvostörténeti csoportjának online folyóirata a Kaleidoscope Művelődés-, Tudomány- és Orvostörténeti Folyóirat első száma megjelent:

<http://www.kaleidoscopehistory.hu/>

Kutatásaink központja az ember: az egészség-betegség, a gyógyítás szemlélete, orvosi antropológia, betegségek, járványok, caritas, könyörületesség, egészséges életre törekvés, és mindaz, ami az orvostörténet témáinak tárgya, s azok tágabb értelmezése a tudományok és a művelődéstörténet területein, az ókortól napjainkig.

Felelős szerkesztő:
dr. Forrai Judit

JÓZSA LÁSZLÓ DSC: *Betegségek, kóros állapotok ábrázolása egyiptomi alkotásokon* / Pathological alterations on Egyptian sculptures and paintings [Kaleidoscope 2012/5, 1 - 12]

LINDNER GYULA: *A babona, mint gyulladás* / Superstition as inflammation [Kaleidoscope 2012/5, 13 - 17]

MATEKOVITS GYÖGY PROF. DR.: *A Pax Corporis, a fogorvos szemével* / The Pax Corporis through the eyes of the dentist [Kaleidoscope 2012/5, 18 - 25]

FAZEKAS TAMÁS, PROF. DR.: *A hosszú-QT-szindróma és a torsades de pointes kamrai tachycardia története* / Historical overview of long-QT syndrome and torsades de pointes ventricular tachycardia [Kaleidoscope 2012/5, 26 - 74]

HÁRS GYÖRGY PÉTER, DR. PHD: *Pszichoanalitikus megjegyzések a bűn problémaköréhez* / Psychoanalytic remarks on the problem of sin [Kaleidoscope 2012/5, 75 - 85]

CSEH KÁROLY, PROF. DR. , KASZÁS EDIT, DR. , : *Egy Escherichia coli járvány és a baktérium pathoadaptációjának története* / History of an Escherichiacoli epidemic and bacterial patho adaptation [Kaleidoscope 2012/5, 86 - 248]

PAPP ÁRPÁD: *A vajdasági népi gyógyászat kutatástörténete Kálmány Lajostól napjainkig* / The research history of Vojvodina [Kaleidoscope 2012/5, 249 - 265]

AMBRUS TÜNDE PHD: *60 éves az önálló gyógyszerészképzés Csehországban és Szlovákiában* / 60 years of the individual pharmacy education in the Czech and Slovak Republic [Kaleidoscope 2012/5, 266 - 270]

KILLYÉNI ANDRÁS: *A Kolozsvári Atlétikai Club vázlatos története* / A Short History of the Athletic Club of Kolozsvár [Kaleidoscope 2012/5, 271 - 285]

SZEGEDI GÁBOR: *Veszélyes kapcsolatok - Házassági tanácsadás a biopolitika korai diskurzusa és gyakorlata Magyarországon* / Dangerous liaisons - Marriage counselling as an early discourse and practice of biopolitics in Hungary [Kaleidoscope 2012/5, 286 - 306]

VERÓK ATTILA, DR.: *A gyógyítás szolgálatában a Barcaságtól Frankóniáig. Paul Francisci orvosi könyvtárának jegyzéke a 18. század elejéről* / Service for the healing from Barca till Franc. The list of. Paul Francisci's medical library at the 18 beginning of the century [Kaleidoscope 2012/5, 307 - 320]

BODORNÉ SIPOS ÁGNES, GAZDA ISTVÁN CSC, KAPRONCZAY KATALIN PHD: *Antall József (1932–1993) orvostörténeti és gyógyszerésztörténeti írásainak bibliográfiája* / Bibliography of József Antall's (1932–1993) works on history of medicine and history of pharmacy [Kaleidoscope 2012/5, 321 - 345]

KAPRONCZAY KATALIN PHD: *Fekete Lajos 1864-es összegzése a magyar orvostudomány kiemelkedő múltbeli képviselőiről. (Forrásközlés)* / A summary of the outstanding representatives from the past of the Hungarian medicine written by Lajos Fekete in 1864 (source communication) [Kaleidoscope 2012/5, 346 - 352]

ANTAL ILDIKÓ PHD: *Tudománytörténeti kutatások akadémiai kiadásban az elmúlt 60 évben* / Researches in the history of science in the last 60 years by the Publishing House of the Hungarian Academy of Sciences [Kaleidoscope 2012/5, 353 - 368]

BARTÓK ISTVÁN, DSC: *Emberek-e a nők vagy sem? Egy 16. századi vita és utóélete* / Are Women Humans or Not? A Debate of the 16th Century and Its Follow-up [Kaleidoscope 2012/5, 369 - 377]

KAPRONCZAY KATALIN PHD, FORRAI JUDIT DSC - SEMMELWEIS EGYETEM: *Könyvek / Books*
[Kaleidoscope 2012/5, 378 - 379]

FELSZEGHI SÁRA PHD: „...szembe sorssal ...” *Alkotás és betegségélmény Dsida Jenőnél / „.. face to face with destiny...”* Creation and the feeling of illness at Dsida Jenő [Kaleidoscope 2012/5, 380 - 387]

FORRAI GYÖRGY PHD: *A holló, mint jelkép régi iratokban / The raven as a symbol in ancient scriptures*
[Kaleidoscope 2012/5, 388 - 389]

SOLTÉSZ KATALIN, DR.: *Kósa László: Pisti a gyógyszergyárban (Örkény István a száműzetésben) / Laszlo Kosa: Steve in a pharmaceutical company (Stephen Örkény in exile)* [Kaleidoscope 2012/5, 390 - 392]

Betegségek, kóros állapotok ábrázolása egyiptomi alkotásokon

Pathological alterations on Egyptian sculptures and paintings,

Dr, Józsa László
jozsalg@freemail.hu

Initially submitted October 05. 2012; accepted for publication December 15, 2012

Abstract:

The Egyptian civilization was one of the early civilizations and flourished more than 3000 years. This study is interested in figurative works of the Egyptian era in which the artists had seemingly no purpose to illustrate pathological manifestations and their display was merely causal. The author has been carrying out this study without following definite pattern, guided only by chance and curiosity and discovering that artists could sometimes portray to perfection malformations and morbid conditions. On Egyptian fine art products congenital malformations, gibbus, gynecomasthia and others was often seen, while another pathologies (paralysis, congenital dysplasia of coxae, etc.) could rarely detected.

Kulcsszavak: Egyiptomi műalkotások, kóros állapotok, veleszületett rendellenességek, koponyatorzítás, gynecomasthia.

Keywords: Egyptian sculptures, pathological conditions, congenital malformations, gynecomasthia, cranial distortion

A művészeti alkotásokon előforduló kóros állapotok, műtéti beavatkozások felismerése, kórismézése a XIX. század végén, a művészettörténész Polakowsky és a patológus Virchow (1897) munkásságával kezdődött. Pre-inka és inka kerámia szobrocskákon és edényeken kiütéses bőrbetegséget, gümőkóros csigolya-összeroppanást és következményes púpossgot, amputált végtagú személyeket és koponyalékelést figyeltek meg. Napjainkra jelentős

tudományággá terebélyesedett a képzőművészeti emlékek ilyen irányú elemzése. A vizsgálatok többsége nem egy nemzet, vagy művész alkotásait, hanem betegségeket, vagy egy-egy szervrendszer kórképeit kutatja (Grzybowski és mtsa 1995, Jakobovits és mtsa, 2003, Józsa 2006, Velegrakis és mtsai 1993, stb.). A legősibb festményeken, a barlangi és sziklarajzokon (i. e. 20 000 - 5 000 körül) csonkolódást, alkati anomáliákat, olykor betegségeket örökítettek meg (László 1968, Lhote 1977, Okladnyikov és Martinov 1983, Sahly 1965).

Az óegyiptomi betegség-ábrázolások értékelése a kezdetén tart. El-Massi (1962), valamint Fuchs (1966) a trachoma és vakság, Dasen (1988) a törpeség, Salern és mtsa (1999) a vesebajok és hasvízkór, Appelboom és Eigem (1990) a halántéki artéria elzáródással járó sarjadzások gyulladásának (arteriitis temporalis) és következményeinek megmintázását, Berg és mtsa (2001) a Down-kór előfordulását figyelték meg. A kórképek nagy része (a belszeri bajok, daganatok stb.) nem okoz külsőleg látható eltérést, a csontok és izmok változása azonban könnyen észrevehető. A sok ezer vagy tízezer ránk maradt emlék között előfordul számos olyan, amely a testalkat, a kontúrok eltérését mutatja, de ezekkel eddig nem foglalkoztak. Az egyiptomi festményeken, szobrokon szembetűnő valamennyi kóros ábrázolást lehetetlenség összegezni, vagy akár csak felsorolni is. A műveket és művészi színvonalukat nem értékelve, kizárólag a patológiás állapotok megörökítésére leszünk figyelemmel. Sokat elárulnak a kórképek eredetéről, esetleg egykori gyakoriságáról, a betegek társadalmi helyzetéről.

Veleszületett és az élet folyamán keletkező fejlődési rendellenességek

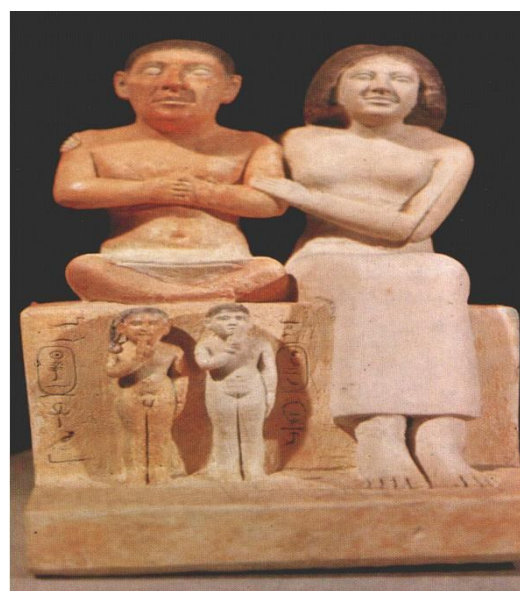
A fejlődési rendellenességgel született kisdetek életkilátásai sokkal rosszabbak (a múltban és jelenben egyaránt), mint ép társaiké, még akkor is, ha környezetük nem ellenséges velük szemben. A súlyos testi fogyatékkal világra jöttek sorsa eleve meg volt pecsételve, a kevésbé károsultak megérhették a felnőtt kort, sőt egy-egy közülük kivívhatta a közösség csodálatát, magas politikai vagy katonai posztot tölthetett be. A vázrendszer anomáliáinak nagy része már a születéskor észlelhető, mások csak a növekedés során alakulnak ki. A rendellenességgel világra jötteket a múlt korok népei eltérően fogadták (Pataricza 2011). Az ókori Egyiptomban nem jelentett társadalmi hátrányt, Mezopotámiában¹ és Spártában megölték, Kínában sorsukra hagyták az újszülötteket, a pre-kolumbián dél-amerikai indián kultúrákban viszont külön rétegbe sorolták a fogyatékosokat, de képességeiknek megfelelő munkát kellett végezniük (Warkany 1959). Az ókori Izraelben a testi hibát - lett legyen az bármiféle is - eltűrték, vagy talán természetesnek vették, legfeljebb bizonyos foglalkozásokból (pap) zárták ki a sérülteket (Józsa 1997). A Gáth-béli óriás nemcsak testmagasságáról híresült el, hanem arról is, hogykezéin és lábain hat-hat ujjai valának, azaz mindenestől huszonnégy, és ez is óriástól származott vala. (2 Sámuel 21, 20 és 1Kronikák 20, 5-8). A számfölötti ujj öröklődik, amint a Biblia állítja, az óriás apa átörököltette fiára is a hatujjúságot. A csont és izomrendszer fejlődési zavarainak többsége domináns, kisebb részük recesszív vagy poligénes öröklődésű. Egyiptom művészeti emlékeinek tárházában valamennyi öröklődési formát képviselő fejlődési zavart feltüntető akad.

¹ Mezopotámia népei gondos megfigyelés alapján állították össze a *Summa izbu*-nak nevezett 24 táblás gyűjteményt, az állati és emberi torzszülöttekről. Az ikrek és torzok világra jöttét az államra, társadalomra nézve rossz előjelenek tartották (Oppenheim 1982).

Az achondroplasia (régábbi nevén chondrodystrophia) egyike a leggyakoribb veleszületett kórképeknek, számos klinikai formája ismert. A betegséget a II. típusú kollagén képződésének molekuláris defektusa idézi elő. A kóros porcképződés miatt a csöves csontok és koponyaalap fejlődése zavart. Rövid, tömzsi végtagok, viszonylag hosszú törzs következtében diszproporcionált törpeség, a kisméretű koponya alap fölé boltosuló agykoponya miatt pedig gnómszerű kinézet keletkezik. A kórképet az ókorban (valószínűleg korábban is) jól ismerték. Egyiptomban az első dinasztia idejéből (i. e. 2890 - 3150 között), származó csontmaradványokon géntechnológiával bizonyították az achondroplasiát (Pusch és mtsai 2004). A betegség legrégebbi ábrázolásai az Óbirodalomból, az V. és VI. dinasztia korából maradtak ránk. Chnumhotep chondrodystrophiás törpének az V. dinasztia idejéből (i. e. 2500 körül) való szoborcskája valószínűleg a legősibb megjelenítése a csontosodási anomáliának (1. ábra). A VI. dinasztia kezdetén, i. e. 2300 körül keletkezett a „Szeneb törpe, családjával” szoborcsoport. A férfi achondroplasiás, feje relatíve nagy, törzse hosszú, végtagjai, ujjai rövidek, tömzsik. A megmintázás szerint (2. ábra) a gyermekek nem örökölték apjuk kórképét. Az asszony gyengéden öleli át férjét, ami arra utal, hogy társának, nem pedig megvetendő, csökkent értékű embernek tekintette. Az óegyiptomiak megbecsülték a (gyakorta magas intelligenciájú) chondrodystrophiás személyeket (Dasen 1988, Melzer 1986). Természetesen nem minden chondrodystrophiás törpe ért el magas rangot, hivatalt (Győry 2000) Ábrázolásaik között akad olyan is, akit szolgának mutat a dombormű, amint éppen egy állatot vezet.

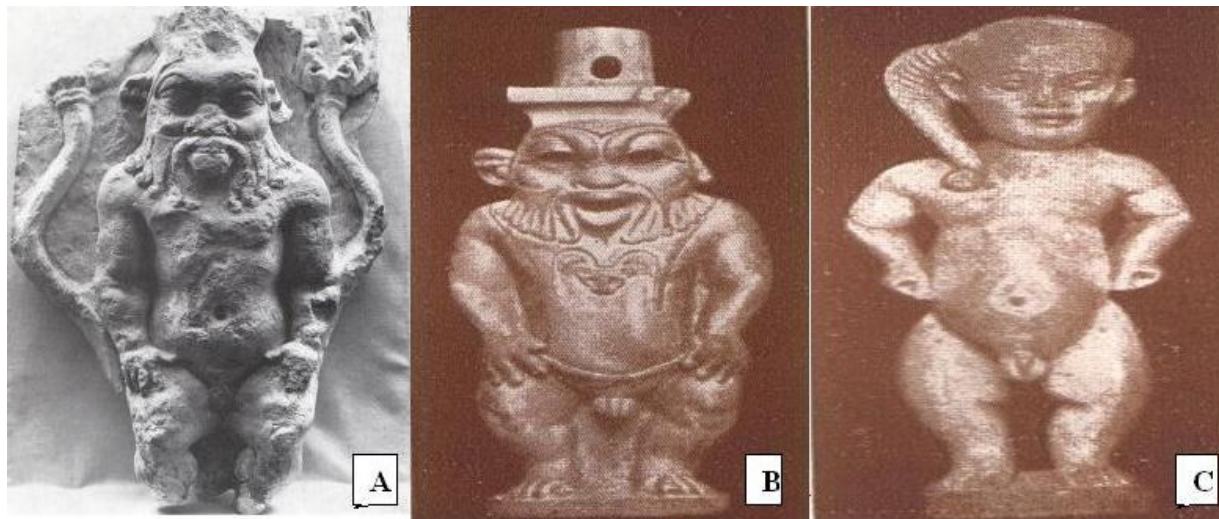


1. ábra



2. ábra

Valószínűleg ez a fajta anomália adta a modelt némelyik istenük megformázásához is (Melzer 1986). Bész-nek, a családot és a szülő nőket óvó istenségnek számos szobrát ismerjük, lényegében valamennyin ugyanaz az alkat és testarányok látszanak (3.ábra A és B).



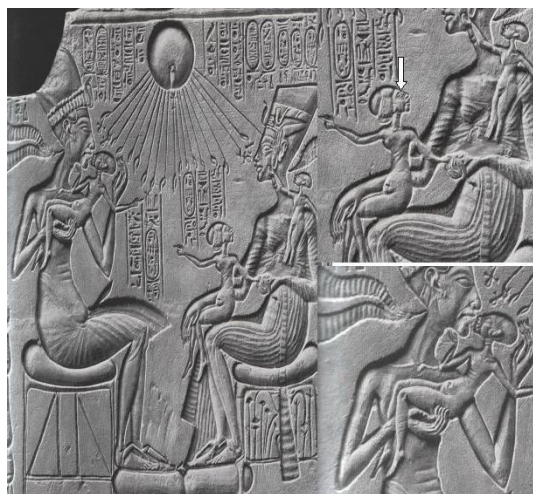
3. ábra

Törpe alakban, rövid, görbe lábakkal, ijesztően torz arccal ábrázolták. Úgy hitték, hogy Bész rútsága elriasztja a gonosz szellemeket. Pataeke² alacsonyabb rangú helyi isten volt, akinek testarányai ugyancsak erre a kórképre utalnak (3. C ábra). A görög és római alkotásokon elvéve szemlélhetjük a kórképet, az ismert mezopotámiai és indiai műveken pedig egyáltalán nem fordul elő.

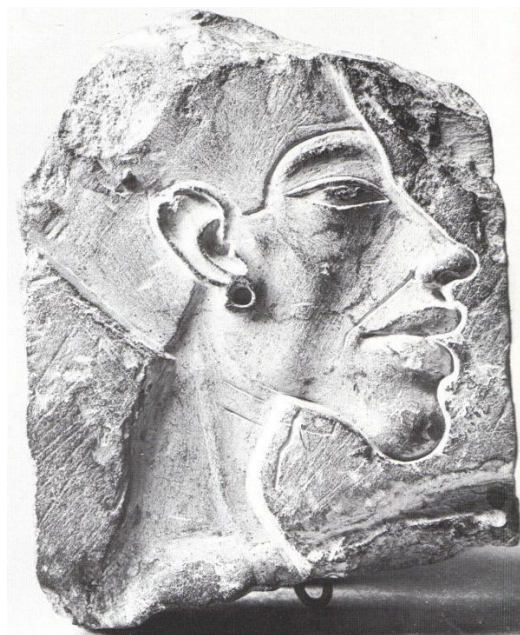
A csípőízületi dysplasia (veleszületett csípőficam) az ásatási leletek tanúsága szerint a neolitikumtól kezdve a leggyakoribb olyan poligén öröklődésű rendellenesség, amellyel a betegek megérték (a korabeli) átlagos életkort. Hatsepusz királynő (Punt uralkodó asszonya) mészkő-reliefje a XVIII. dinasztia korában, i. e. 1480 körül készült, a Deir-el-Baharai halotti templomban maradt fent. A sztélén könnyen felismerhető a fejedelemasszony veleszületett csípőficama és a csatlakozó gerincferdülés (4. ábra). Ugyanez a kórkép sejthető az V. dinasztia emlékei között, a „Sánta pásztor” elnevezésű dombormű központi alakján, akinek bal alsó végtagja rövidebb, bal csípője mélyebben helyezkedik el.

Az acromegaliát a növekedési hormonnak a csontfejlődés befejeződése után kialakuló túlermelődése hozza létre. A végtagok megnyúlása, elsősorban az állkapocs, fül, és orr alakváltozása szembetűnő a IV. Amenhotep fáraót mintázó, i. e. 1730 körül alkotott reliefen (5. ábra).

² Györy (2000) Pataikis néven említi és lehetségesnek tartja, hogy mind Bész, mind Pataeke megformálásában szerepe lehetett a diszproporcionált törpéknek.

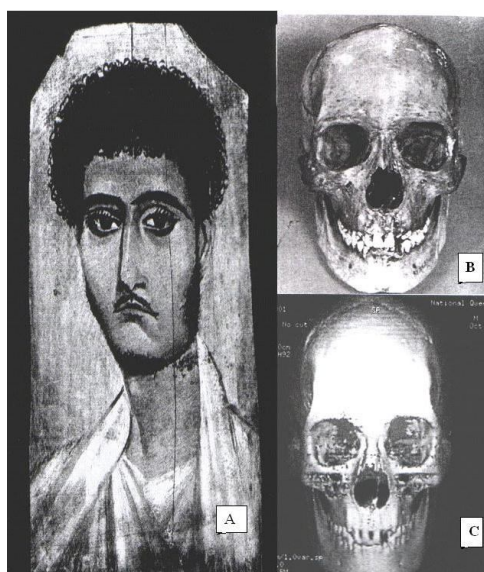


4. ábra



5. ábra

A hemiatrophia faciei (az egyik arcfél progrediáló sorvadása) ismeretlen eredetű, a pubertás után kezdődő, ritka fejlődési zavar. Enyhébb változata elvétve kerül felismerésre, a szembetűnő, progresszív forma pedig nagy ritaritás. Ezért (is) érdemel figyelmet a Fayumban (Észak-Egyiptom) előkerült, az i. sz. első és második évszázadból származó 200 szarkofág színes halotti portréja (Zaloscer 1961). Közöttük egy fiatal nő és egy fiatal férfi képén figyelhető meg, hogy az egyik arcfél kisebb az ellenoldalinál (6. ábra). Nem a festő ecsetje tévedett, mert a szarkofágban megtalált koponyák metrikus elemzése és a háromdimenziós, számítógépes rétegvizsgálatának (3D CT) felvételei bizonyítják, hogy valódi alkati anomáliában szenvedtek (Appenzeller és mtsai 2001). A koponyán nem nehéz észrevenni a szemüregek és járomcsontok méretbeli különbségeit.



6. ábra

Emberi beavatkozás a csontok torzítására

„Az ember értelmes állat ugyan, de egyszersmind nagyon furcsa állat is. Agyvelejének szerkezete őt a legnemesebb tettekre buzdítja, de gyakorlatilag a legostobább cselekedetekre is rákészteti, így például, hogy a kisujját levágja, (.....), vagy hogy fejét eltorzítsa, és mindezt azért teszi mert előtte már mások is tették”. Ezekkel a szavakkal vezette be a „Koponya mesterséges elferdítése” című fejezetét Topinard, az 1881-ben magyarul megjelent „Az anthropológia kézikönyvé”-ben. Az emberi test formálása, alakítása az ősidőkben vette kezdetét és modernebb módszerekkel manapság is tart (Józsa 2011). Legismertebb a koponya-deformálás, amelyet világszerte végeztek. Megváltoztatták a csontok és lágyrészek alakját, méreteit, mit sem törődve azzal, hogy a beavatkozás és visszafordíthatatlan „eredménye” mennyi szenvedést, betegséget okoz. A torzítások, módosítások gyakorlatára kétféle magyarázat szolgálhat:

1/ Minden kornak megvolt a maga szépség-ideálja, s a társadalom tagjai igyekeztek ahhoz hasonlítani, ha kellett külső beavatkozással idomulni.

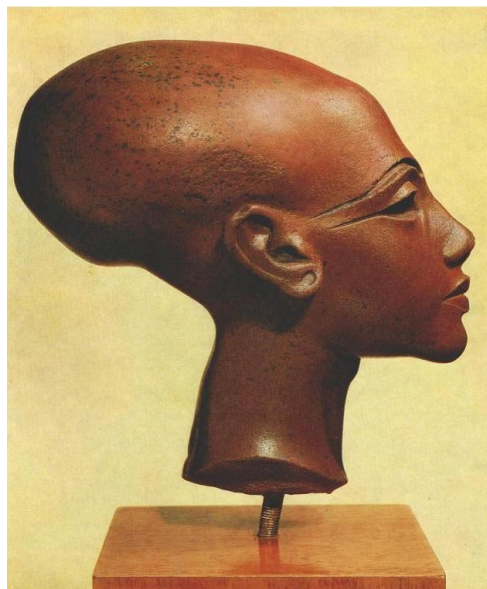
2/ Az emberek többsége elégedetlen önmaga képével, sokat megtesz azért, hogy szebbnek, arányosabbnak láthassa magát.

Hippokratész, közel két és félezer évvel ezelőtt azt írta, hogy: „Túl a Maeotis tengeren él egy nép, a „nagyfejűek”, akik mihelyt megszületik gyermekük, és fejük még alakítható, formálni kezdik azt, kényszerítik, hogy hosszában nőjjön, kötelékekkel veszik körül és mesterséges eszközöket alkalmaznak, hogy a fej alakját megváltoztassák.” Sem Hippokratésznek, sem Hérodotosznak nem adtak hitelt a 19. század derekáig, mindaddig, amíg az ásatások során kezdtek előkerülni a „makrokefál” koponyák. Időközben kiderült, hogy a koponyatorzítás Ázsia, Afrika, Közép- és Dél-Amerika, valamint a középkori Európa egyes népeinél egyaránt elterjedt, sőt, néhol a 20. századig fennmaradt (Józsa 2011). A Mediterrániumban a hellenisztikus és azt követő századokban nem művelték, de szórvány leletek Európa minden csücskében találtak. A koponya deformálásának számos kóros következménye volt: az orrmelléküregek kifejlődésének elmaradása, az elülső koponyagödör volumenének jelentős csökkenése, a hallócsontok károsodása, a koponyaüri nyomás idült fokozódása, a koponyagödör és gerinc közötti átmenet (clivus) meredekségének megváltozása³ stb. (Józsa és Pap 1992). A torzítottak élettartama jelentősen alacsonyabb, mint a környezetük nem deformált tagjaié. A koponya alakítását csecsemőkorban kezdték, négy alapmódszere ismert, amelyek különböző fejformát eredményeztek. Egyes társadalmakban az uralkodó, vagy az előkelő réteg privilégiuma volt, másokban bármely szülő módosíthatta gyermekének fejformáját, néhol ez csak lányokon, vagy csak fiúgyermeken történt.

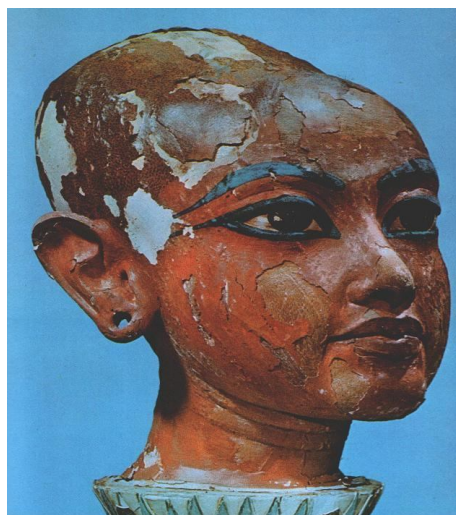
A műalkotások arra engednek következtetni, hogy Egyiptomban kötéssel történt a koponya alakítása, ami megegyezett a Hippokratész által (évszázadokkal később) leírtakéval. Elsősorban a XVIII. dinasztia korában volt divat, úgy tűnik a fáraó-család előjoga lehetett. A tell-amarna-i mészkő domborművön (XVIII. dinasztia, i.e. 1350 körül) Ehnaton családját örökítették meg (4. ábra). Mindhárom gyermek koponyája torzított, az egyik kisded fején a kötést is megmintázták. A körkörös leztorítással érték el, hogy a homlok lapos, a nyakszirt tájék hosszabb lett, a hátsó koponyagödör volumene növekedett, együttesen „makrokefáliát” hoztak létre. A „végeredmény” kiválóan látszik az amarnai hercegnő mészkő fejszobrán, amely szintén a XVIII. dinasztia korából, i. e. 1350 körülről való (7. ábra). Ugyanebből az

³ A clivus meredekségének változása, az életfontos központokat tartalmazó nyúltagy nyomása miatt hirtelen halálra hajlamosít

időből származik az „Amarnai hercegnők” című, festett stukkó (az egyik amarnai palotából), továbbá Nefretiti fejszobra (Tell el-Amarna, XVIII. dinasztia) és „A sétáló királyi pár” (festett mészkő dombormű), valamennyin kifejezett koponyadeformálás ismerhető fel. Ez utóbbi érdekessége, hogy csak az asszony feje torzított, a párjáé nem. A homlokcsont hátsó pereménél gyakran megfigyelhető a kötés okozta besüppedés, s ezt híven ábrázolta a Tutanhamon fejszobrát készítő művész (8. ábra).



7. ábra



8. ábra

Csontgümőkór okozta gerincelváltozás

Az ókori Egyiptomból számos - a felső háti szakaszon elhelyezkedő - púposságot mutató alkotást ismerünk. Csonttuberkulózis esetén a megbetegedett csigolyák összeroppannak, jellegzetes, (más kórképekben elő nem forduló) „hegyes” görbület, orvosi nevén malum Potti (gibbus Potti), vagy Pott-féle púp keletkezik. Legősibb ábrázolása a predinasztikus időkben, (i. e. 3000 körül) készült agyagszobrocskán tűnik fel (9. ábra), de a későbbi korokból is jó néhány hasonló maradt ránk (10. ábra). A 10. ábrán látható férfi betegségének végstádiumában lehetett, csont-bőrré fogyva mintázták meg szobrocskáját. Egy színes stukkón (XVIII. dinasztia kora) egyik szolgának festettek púpot a felső háti gerincszakaszára. Az őskórtani leletek igazolják a művészi alkotásokat, a csontgümőkór nem volt ritka a fáraók országában.



9. ábra



10. ábra

A bénult végtagok ábrázolása

Bénult személyeket csak néhelykor örökítettek meg mind a szakrális, mind a profán művészetben. Jó részükön nem deríthető ki, hogy ki mi okozta paralízisüket, mindössze a végállapotot láthatjuk. Ritka kivétel a XVIII. dinasztia idején (i. e. 1350 körül) alkotott mészkő dombormű, amelyen egyetlen végtag bénulása rövidülése és „lóláb” kialakulása, valamint az izomzat nagyfokú sorvadása, figyelhető meg (11. ábra). Megformázása annyira pontos, hogy annak alapján szinte teljes biztonsággal mondható, gyermekparalízis okozta az ismeretlen herceg lábának bénulását. Azt is elárulja a sztélé, hogy gyermekkorában esett át a betegségen, amit a fejlődésben elmaradt alsó végtag bizonyít.



11. ábra

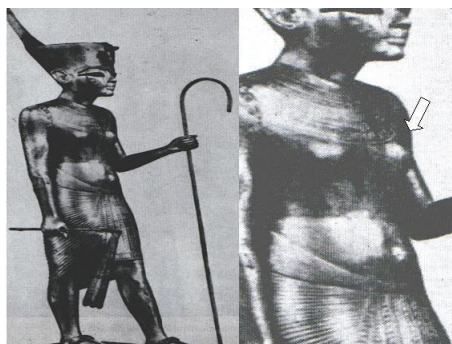
Belső szervi bajok ábrázolása

A gynecomastia (női emlőjűség) olykor hormonbetegség⁴, a férfiak nőies külsőt nyernek, emlőik megnövekednek, elérhetik a női mellek nagyságát. Az esetek többsége azért alakul ki, mert a máj idült betegsége⁵ miatt nem tudja közömbösíteni (a férfi szervezetben is mindig termelődő) női hormonokat. Tutanhamon számtalan szobra és más ábrázolása közül jó néhányon felismerhető a nőies testalkat, a gynecomastia, a lógó has (12. ábra). A fáraó hormonzavarát, (egyéb kórképeit) más eljárásokkal bizonyították, a művészi alkotások pedig híven tükrözik azt. A XIX. dinasztia uralkodása alatt, Thébában készült faszobrocskán a házaspár férfi tagjának legalább ugyanakkora emlői vannak, mint az asszonynak (13. ábra).

⁴ A férfi szervezet elégtelen hím nemi hormon termelése és/vagy fokozott női hormon produkció miatt keletkezik.

⁵ A májsugorodásban szenvedők több mint felén alakul ki a női emlőjűség.

A hasvízkór (ascites) nem önálló betegség, hanem többféle kór tünete, velejárója lehet. Csatlakozhat májsugorodáshoz, vesebajhoz, szívelégtelenséghez, hasüregi szervek daganatához stb. A XVIII. dinasztia korában készült sztéle egyik alakján hasvízkorra jellemző feszes, domború has, kétoldali gynecomastia, valamint a lábszárak mérsékelt vizenyője figyelhető meg (14. ábra). A tüneteket egybevetve nagy valószínűséggel mondható, hogy a férfi májsugorodásban szenvedett, annak következtében alakult ki a hasvízkór, a nőies emlők és a vizenyő.



12. ábra



13. ábra



14. ábra

Összegzés

A régmúlt korok betegségeinek felderítése többféle módon történhet. A múmiák, csontváz leletek vizsgálata adja a legmegbízhatóbb eredményeket, ám jó néhány olyan kórképet tartunk számon, amelyek emberi maradványokon nem, vagy csak elvétve kórismézhetők. A vakság, az egyiptomi szembetegség (trachoma), kancsalság és más elváltozás, falképeken ismerhetők fel, de múmiákon és csontvázakon nem (el-Massai 1962). A képzőművészeti alkotásokat sokan (így magam is) az őskórtani kutatások másodlagos forrásának tekintik, elemzésük segítséget nyújthat a megbetegedések időbeli jelentkezésének, előfordulásának megállapításában. Nem elhanyagolható előnye, hogy felvilágosíthat a beteg és környezete viszonyáról, társadalmi megítéléséről, elfogadottságáról, a rokkantak beilleszkedéséről. A szobrokról, domborművekről, festményekről kikövetkeztethető diagnózisok gyakorta megbízhatóbbak, mint az írásos emlékekben olvasható kórrajzok.

A fentebb említett bajok számbavétele néhány tanulsággal szolgált. Kevés figyelmet fordítottak korábban az egyiptomiak koponyadeformálási szokásaira. A jelentős számú alkotás közül kizárólag a XVIII. dinasztia idején készülteken ismerhető fel a torzítás és annak módszere. Valószínűsíthető, hogy a fej formálásának „joga” a fáraó-család, (vagy legalábbis az uralkodó réteg) privilégiuma volt. A csontgümőkór a predinasztikus időktől fogva gyötörte a lakosságot, olykor súlyos testi leromlást eredményezett. A gyermekparalízises bénulás első megörökítése Egyiptomból való (az emberi maradványokon megállapított végtagsorvadás évszázadokkal későbbi), a sztéléből kiderül, hogy miként igyekezett mozgásképpessé válni a fogyatékos. Ez az egyetlen ábrázolás azt sugallja, hogy a gyermekparalízis nem lehetett gyakori, nem öltött járványos méreteket Óegyiptomban. Feltűnően nagy számú alkotáson figyelhető meg a férfiak hormonzavara következtében kialakult női emlőjűség (gynecomastia). Erre a múmiák vizsgálata adja meg a magyarázatot, ugyanis Óegyiptomban gyakori volt a bilharziázis, valamint a parazita-fertőzés okozta idült májgyulladás.

Összeállításom korántsem teljes, de szándékom szerint felkeltheti az érdeklődést az ilyen irányú kutatások iránt. Ehhez kívánok segítséget nyújtani a táblázatban felsoroltakkal.

Irodalom

- APPELBOOM, T., VAN EIGEM, A.: How ancient is temporal arteritis? *Journal of Rheumatology*. 17, (1990), 929-931.
- APPENZELLER, O., STEVENS, J.M., KRUSZINSKY, R., WALKER, S.: Neurology in ancient faces. *Neurology, Neurosurgery, Psychiatry*. 70, (2001), 524-529.
- BERG, J.M., KOROSSY, M.: Down syndrome before Down: a retrospect. *American Journal of Medical Genetics*. 102, (2001), 205-211.
- DASEN, V.: Dwarfism in Egypt and classical antiquity: Iconography and medical history. *Medical History*. 32, (1988), 253-276.
- FUCHS, J. Blinde Sängers und Harfner im alten Ägypten. *Abbotempo*. 4, (1966), 26-30.
- GRZYBOWSKI, S., ALLEN, A.E.: History and importance of scrofula. *Lancet*. 346, (1995), 1472-1474.
- GYÖRY, H.: „Providing protection to a new-born on the day of birth” . Extra- and intrauterine complications and abnormalities in ancient Egypt. *Orvostörténeti Közlemények*. 45, (2000), 103-119.
- JAKOBOVITS, Á., JAKOBOVITS, A.: A kóros emlő ábrázolása a művészetben. *Orvosi Hetilap*. 144, (2003), 1499-1502.
- JÓZSA, L., RENNER, A.: A manus cornuta az ókori és középkori képzőművészeti alkotásokon. *Magyar Traumatológia, Orthopaedia*. 33, (1990), 129-132.
- JÓZSA L., PAP I.: Pathological alterations on artificially distorted skulls. *Annals. Hist.-Nat. Mus. Natn. Hung.* 84, 189-194 (1992).
- JÓZSA, L.: Orvoslás a Bibliában. Móra Kiadó, Budapest, 1997.
- JÓZSA, L.: Mozgásszervi betegségek ábrázolása a bizánci műalkotásokon. *Osteologiai Közlemények*. 14, (2006), 1-10.
- JÓZSA L.: Az emberi test mesterséges módosítása (deformálása). I. A koponyatorzítás. *Orvosi Hetilap*, 152, (2011) 1213-1217.
- LÁSZLÓ, GY.: Az ősember művészete. Corvina Kiadó, Budapest, 1968.
- LHOTE, H.: Sziklafestmények a Szaharában. Gondolat Kiadó, Budapest, 1977.
- el-MASSI, A.: Das Trachom. *CIBA Symposium*. 10, (1962), 219-224.
- MELZER, R.: Ptah, the darf good of ancient Egypt. *Adler Museum Bull.* 12, 1-3, (1986).
- OKLADNYIKOV, A.P., MARTINOV, A.I.: Szibériai sziklarajzok. Corvina Kiadó, Budapest, 1983.
- OPPENHEIM, A. L.: Az ókori Mezopotámia. Gondolat Kiadó. Budapest, 1982.
- PATARICZA D.: Teratogén tényezők és hatásaik az ókori világban. *Kaleidoscope* 2, (2011) 19-30.
- POLAKOWSKY, G., VIRCHOW, R.: *Discussion über präkolumbischen Aussatz und verstümmelte Tonfiguren*. *Verh. Berl. Ges. Anthrop. Ethnol. Urgeschichte*. Berlin. 1897. (612-643. oldal).
- SAHLY, A.: *Geheimnis der Höhlen: Verstümmelte Hände*. *Abbotempo*. 3, (1965), 24-28.
- SALEM, M.E., EKNOYAN, G.: *The kidney in ancient Egyptian medicine: Where does it stand?* *American Journal of Nephrology*. 19, (1999), 140-147.
- TOPINARD P.: *Az anthropologia kézi könyve*. Természettudományi Kiadó. Budapest. 1881.

VELEGRAKIS, G., SKOULAKIS, C., BIZAKIS, J., SEGAS, J., HELIDONIS, E.:

Otorhinolaryngological diseases in the Minoan era. J. Laryngology & Otology. 107,
(1993) 879-892.

WARKANY J., *Congenital malformations in the past.* J. Chronic Diseases. 10, (1959) 84-94

ZALOSCER, H.: *Die Mumienbildnisse des Fayum.* CIBA Symposium. 9, (1961) 191-194.

A babona, mint gyulladás

Superstition as inflammation

Lindner Gyula

Initially submitted October 05. 2012; accepted for publication December 15, 2012

Abstract:

Plutarch's work *On superstition* deals with the ignorance regarding the gods, which is divided into two streams: atheism and superstition. According to Plutarch the latter one is an inflammation of the soul depriving it of rational thinking and giving rise to the view, that gods are envious, mischievous, and inconstant beings. By means of psychology and antropological research, ancient superstition can be compared to the symptoms of the obsessive-compulsive disorder.

Kulcsszavak: Plutarchos, De superstitione, babona, Theophrastos, obszesszív-kompulzív zavar, gyulladás

Keywords: Plutarch, De superstitione, superstition, Theophrast, obsessive-compulsive disorder (OCD), inflammation

A Kr.u. 1-2. században élt Plutarchos írásai az antikvitás tudásanyagának igazi tárházát adják. Talán nincs még egy olyan ókori szerző, akinek ennyi írása maradt volna az utókorra, nem beszélve arról, hogy a chairóneiai születésű, később Apollón papjaként tevékenykedő életrajzíró-filozófus érdeklődési körét tekintve is párját ritkította. Legyen szó vallásról, oktatásról, gyermeknevelésről, az állatok természetéről, az égitestek mozgásáról, vagy a vegetarianizmusról, Plutarchos mindenben határozottan állást foglalt, nem ritkán támadva a népszerű epikureus, vagy éppen sztoikus tanokat.

Egyik igen korai műve a *Moralia* (tehát morálfilozófiai értekezéseinek) részeként napvilágot látott *De superstitione*, amelyben az istenhit eltorzult formáit tárgyalja. Plutarchos szerint az istenek igazi természetét érintő tudatlanság kétféle lehet: egyik oldalon az istentelen gondolat áll, a maga hideg, racionális álláspontjával, miszerint istenek és felsőbbrendű, segítő hatalmak nincsenek, ezért a bennük való hit is ostoba, nevetséges dolog. A másik oldalon viszont meglepő módon azt a babonás viselkedést látjuk, amely éppen hogy az istenek iránt érzett tisztelet, alázat túlzó formáját képviseli. A babonás személyisége az ateistához

hasonlóan torz, hiszen szenvedélyes, csapongó, olykor féktelen magatartása, amely túlzott istenfélelemből és fanatizmusból fakad, megalázó helyzetek sorába hozza. A babonás ember tudathasadásos helyzetét mi sem világítja meg jobban, minthogy fél az istenektől, mégis fohászkodik hozzájuk, retteg az isteni büntetéstől, mégis elmegy ünnepeikre, hogy ott kényszeredett pontossággal vegyen részt az áldozatokban.

Ókori forrásaink közül, a teljesség igénye nélkül két olyan írást érdemes megemlíteni, amelyek a babona kérdését behatóan tárgyalják. Akár Theophrastos *Jellemrajzok* c. művét, akár Plutarchos említett írását vesszük alapul, azt látjuk, hogy a babonás ember viselkedésében egy csepp sem különbözik attól az embertől, aki kényszeres, olykor mániákus cselekedeteivel képes szűkebb-tágabb környezetét az örületbe kergetni. Theophrastosnál a babonás ember forrásvízzel permetezi testét, a szentélyből kilépve borostyánágot vesz a szájába, ha menyét keresztezi útját, képtelen továbbhaladni, ha rémálmok gyötrik, álomfejtőkhöz, jóvendőmondókhoz fordul, ha pedig örültre vagy epilepsziásra esik a tekintete, „szent borzalommal köp ruháinak redői közé.”¹

Plutarchos leírása a babonás ember viselkedéséről már korántsem ennyire humoros. Szerinte ugyanis a babona a lehető legkilátástalanabb helyzetbe hozza az embert. Hiszen nem fél a tengertől – írja Plutarchos - aki nem hajózik, sem a háborútól az, aki nem vesz részt csatában, sőt a szegénynek vagy az egyszerű közembernek sem kell tartania attól, hogy valaki följelenti. Aki viszont fél az istenektől, mindentől fél, hiszen nincs olyan menedék, ahol az isteni büntetés elől elbújhatna, sem tengeren, sem szárazföldön, sem a föld bármely szegletében.

Az ókori babona természetével foglalkozó kutatások során néhány éve jelent meg az a gondolat, hogy a pszichológia által vizsgált mentális betegség, az obszesszív-kompulzív zavar (OCD) tüneteit, jellemzőit a babonás ember viselkedésére alkalmazzák. Ezt a vallási rítusok hatásmechanizmusát vizsgálva az antropológia már évtizedekkel ezelőtt elvégezte.² A babonás embert éppen a cselekedetei során megmutatkozó kényszer és megszállottság helyezi a társadalom periferiájára, ez teszi helyzetét megalázóvá és a hagyományos vallásosság számára elfogadhatatlanná. A babonás ember félelmeinek, rögeszméinek béklyójából képtelen megszabadulni, hiszen mentális kielégülést kizárólag a rituális tisztálkodástól, a zsákruha felöltésétől és az állandó önostorozástól nyer.

¹ Theophrastos: *Jellemrajzok* 16. Steiger Kornél fordítása

² A fő különbség, amely a rítusok során megjelenő kényszeres cselekvések és a babonás ember obszessziója között megmutatkozik, a társadalmi legitimációban rejlik. Míg az előbbi a közösség hagyja jóvá, és közösen gyakorolják, addig az utóbbi viselkedésforma nevetség, esetleg szánalom tárgyát képezheti, és a tradicionális vallásosság részéről elutasításra talál. Ahogy egyébként az OCD-s betegek is kulturális jelentéstartalom nélkül hajtják végre kényszeres cselekedeteiket.

A kényszerbeteg és a babonás ember viselkedése között lényeges hasonlóságokat fedezhetünk föl, ha figyelembe vesszük azokat a cselekvési- és magatartásformákat, amelyeket mind Theophrastos, mind Plutarchos említ. Ezek a következők: állandó tisztálkodás, ill. a ház rituális megtisztítása, bizonyos dolgok érintésétől és betegségektől való félelem, haj levágása, ruha megszaggatása, egyes szavak különleges erővel való fölruházása, félelem a változástól, félelem a pontatlanságtól az élet legtöbb területén (ez Plutarchosnál leginkább az áldozatokban való szigorú pontosságot jelenti). Ahogy a kényszerbetegben félelmet kelt, ha bizonyos cselekvéseket nem hajt végre, úgy a babonás ember is állandó rettegésben él, ha valamit elmulaszt, akár a polis ünnepein vesz részt, akár otthonában tartózkodik.

A babonás ember viselkedésének értelmezésére azonban ez csak az egyik út, hogy cselekedeteinek pszichológiai okait magyarázzuk. A plutarchosi szöveg ugyanis további adalékkal szolgálhat az ókori babona természetét illetően. Plutarchos úgy vélte, hogy a babonás viselkedés, mint túlzó, szenvedélyekkel teli tévképzet a lélek gyulladási állapotát okozza.³ A különféle lelki bajok akkor válnak igazán nyomasztóvá – írja Plutarchos –, ha azokhoz érzelm is kapcsolódik. A babonát ezért tekinti súlyos lelki betegségnek, amely féktelen szenvedélyt ébreszt az emberben, és a kényszeres cselekedetek, a rögeszméken alapuló viselkedés és az állandó rettegés révén eltéríti az embert az istenfélelem helyes útjáról.⁴ A babonás ember ugyanis azt képzei az istenekről, hogy minden nehézség, minden csapás tőlük származik, hiszen állhatatlan, szeszélyes, önző és kegyetlen lények. Így nem csoda, hogy uralmukra is zsarnokságként tekint.⁵

Plutarchos a babonának jelentős pszichológiai erőt tulajdonított, amely képes lehet az egyént akár öngyilkosságba is kergetni. Az idős Midas király vagy Aristodémos, a messéniaiak uralkodója önkezével vetett véget életének, mivel nyomasztó álmaik, látomásaik, ill. közvetlen környezetükben végbemenő változások olyan zaklatott állapotot idéztek elő, hogy a kialakult helyzetből nem láttak más kiutat. Természetesen Plutarchos nem az álmok

³ *De superstitione* 164 f – „πᾶν γὰρ πάθος ἔοικε ἀπάτῃ φλεγμαίνουσα εἶναι καὶ καθάπερ αἱ μετὰ τραύματος ἔκβολαι τῶν ἄρθρων, οὕτως αἱ μετὰ πάθους διαστροφαὶ τῆς ψυχῆς χαλεπώτεραι.” – „Nyilvánvaló, hogy minden szenvedély a lélek lángoló tévedése is egyben, és amiként az ízületek kificamodása, ha az sérülést okoz, úgy a lélek elkorcsosulása is súlyosabb, ha az szenvedéllyel jár együtt.” Hasonló gondolat a *De latenter vivendo* 1128 d-ben is megfogalmazást nyer.

⁴ Vö.: *De superstitione* 171 f

⁵ *De superstitione* 166 d – „Aki viszont úgy retteg az istenek uralmától, mint egy nyomasztó és könyörtelen zsarnokságtól, hova költözhét, hova menekülhet, milyen vidéket vagy tengert találhat, ahol nincs jelen az isten?”

jelentőségébe vetett hit ellen foglal állást, hanem azon babonás nézetekkel szemben, amelyek az efféle álmoknak, előjeleknek, látomásoknak túlzott jelentőséget tulajdonítanak.⁶

A lélek gyulladt állapota éppen attól fosztja meg az embert, ami a legcsodálatosabb dolog lenne életében, az istenség igazi természetének, jóságának, kiválóságának, bölcsességének a fölismerése. A babonás ember azonban nemcsak az istenektől alkotott véleményében jár tévúton, hanem valóságérzékelését is teljesen elveszti. Plutarchos a különféle mágikus gyógy módokat, tisztító szertartásokat, javasasszonyok által végzett ráolvasásokat is a babonáság körébe utalja. A babonás éppen a gyógyítás ezen fajtáit részesíti előnyben, a hagyományos orvoslás számára nem kielégítő, az orvost pedig erőszakkal utasítja ki házából.⁷

Plutarchos a babonás viselkedés megnyilvánulását látja abban, ha valaki a tudományosság talaján álló orvoslás helyett ilyen és ehhez hasonló praktikákhoz folyamodik. Ebben a hippokratészi korpuszba tartozó *De morbo sancto* gondolatmenetével fedezhetünk fel rokonságot. Az 5. század utolsó harmadában keletkezett írás szerzője amellet érvel, hogy a mágusok, sarlatánok és különféle szemfényvesztők a babonával takaróztak, csak azért, hogy saját hozzá nem értésüket és tudatlanságukat palástolják az epilepszia gyógyítása során.⁸

Plutarchos *Sókratés daimónja* c. művében igen szemléletesen fogalmaz a lélek természetéről: „Ezzel szemben az emberi lélek, melyet a benne levő ezernyi impulzus rugalmas, sodrott kötélként feszít meg, valamennyi gépnél sokkalta jobban irányítható, s ha valaki az értelem erejével hat rá, tüstént lendületet kap, hogy a felfogott gondolatnak megfelelően mozogjon. (...) Hiszen a csontok, az izmok és a hús vízzel telítettek, s az ezekből összeálló súlyos tömeg nyugalomban van és ernyed. Mihelyt viszont a lelket a gondolkodáson keresztül valamiféle hatás éri, azonnal elmozdul a megfelelő irányban (...) és mintegy szárnyat kapva siet a megvalósítás felé.”⁹

Az egészséges, tehát az értelem irányításával működő lélek így viselkedik Plutarchos szerint. Azonban, ha az ember egy szenvedély (πάθος) hálójába kerül, és az értelmes rész háttérbe szorul, az a lélekben olyan lüktető gyulladást (σφνγμός) okozhat, amely az egyént a legsúlyosabb véleményre, az isteni kegyetlenség és szeszély téves gondolatára vezeti. Ezért állítja Plutarchos, hogy a babonáság minden félelem közül a leghitványabb és

⁶ Plutarchos maga állítja, hogy egy álom hatására hagyott föl a tojás fogyasztásával. Ld. *Quaestiones convivales* 635 e.

⁷ Vö.: *De superstitione* 168 c

⁸ *De morbo sancto* 2.

⁹ *De genio Socratis* 588 f – 589 b. W. Salgó Ágnes fordítása

legkilátástalanabb helyzetbe hozza az embert, a legjobb tehát, ha e viselkedés minden formáját következetesen elutasítjuk.

Irodalom

BOWDEN, H.: *Before superstition and after: Theophrastus and Plutarch on deisidaimonia*. Past&Present. 2008. suppl. 3. 56-71.

BRENK, F. E.: *In mist apparelled. Religious themes in Plutarch's Moralia and lives*. Leiden 1977.

DIGGLE, J.: *Theophrastus. Characters*. Cambridge, 2004.

DULANEY, S. – FISKE, A. P.: *Cultural rituals and obsessive-compulsive-disorder: is there a common psychological mechanism?* Ethos, 22, (1994) 243-283.

MARTIN, D. B.: *Inventing superstition. From the hippocratics to the christians*. Oxford, 2004.

TITCHENER, F. B.: *Is Plutarch's Nicias devout, superstitious, or both?* In.: The unity of Plutarch's work. 'Moralia' themes in the 'Lives'. Features of the 'Lives' in the 'Moralia' (ed. Nikolaidis, A.G.) New York, 200

A Pax Corporis, a fogorvos szemével

The Pax Corporis through the eyes of the dentist

Prof. Dr, Matekovits György
georg.matekovits@freemail.hu

Initially submitted October 05. 2012; accepted for publication December 15, 2012

Abstract:

Kulcsszó: Pápai Paris Ferenc, fogászatörténet, fogbetegségek, kezelések

Keywords: Pápai Paris Ferenc, history of dentistry, dental diseases, treatments

Matekovits György
A Pax Corporis, a fogorvos szemével

The Pax Corporis through the eyes of the dentist

georg.matekovits@freemail.hu

Szellemi javaink négy évszázados erdélyi örökségéből szeretném kiemelni az egyik könyvet, és annak általános fogorvosi vonatkozásait bemutatni: egy művelődés- és orvostörténeti szempontból felbecsülhetetlen értékű relikviát. Nem véletlen, hogy 2009-ben figyeltünk jobban egyetemes és magyar elméleti jussunkra. Pápai Páriz Ferenc polihisztor a szó nemes értelmében egy igazi *uomo universale* 1649. május 10-én – most 390 esztendeje – született Désen, és 1716. szeptember 10-én halt meg Nagyenyeden.

Pápai Páriz Ferenc *Pax Corporis*a az első, nyomtatásban megjelent magyar nyelvű orvosi könyvünk, amelyet 1690-ben Kolozsvárott adtak ki. A könyv fontosságára, időszerűségére és szakmai sikerére jellemző, hogy az első kiadást követő nyolcvan esztendőben további hét újrányomást ért meg, amelyből az első négy még a szerző életében került ki a nyomdából.

Salamon Henrik orvostörténész szerint (1942) Pápai Páriz Ferenc „nem volt orvos, de jeles könyve, a *Pax Corporis* – a test békéje – az orvostudományi irodalomban is biztosít neki tisztes helyet”. Huszár György (1986) helyesbít ezen a képen, és „egyetemi végzettségű orvosként” emlegeti.

In illo tempore – azokban a történelmi időkben – amikor a *Pax Corporis* íródott –, Erdély valóságos csatatér volt, miközben Európában virágzott az érték, a szépet teremtő posztreneszánsz és a barokk.

- 1649-ben teljesedett be az angol forradalom győzelme, eltörölték a monarchia intézményét.
- 1661-ben XIV. Lajos kormányozta a franciákat, 1715-ben bekövetkezett haláláig. A Napkirály fejedelmi teljhatalma alatt épült a Louvre és a versailles-i kastély.
- 1725-ig I. (Nagy) Péter, az „intelligens cár” uralkodott az oroszok atyjaként.
- 1700 és 1790 között épült a schönbrunni kastély, Goldoni megírta ma is közkedvelt vígjátékait, Tiepolo, Guardi és Canaletto vászonra álmodta a velencei művészet remekeit, Vivaldi, Scarlatti és Pergolesi halhatatlan zeneműveket szerzett.
- 1699-ben a karlócai békével véget ért a Szent Liga és az oszmánok háborúja, Magyarország – Temesvár és vidéke kivételével – felszabadult, Ausztria nagyhatalommá vált.
- 1703 és 1711 között a Habsburg-teljhatalom ellen indított, II. Rákóczi Ferenc vezette szabadságharc sorsa eldőlt a trencsényi vereséggel.
- Moldva és Havasalföld, mivel az orosz–török háborúban a muszkák oldalán állt, 1711-ben az elkövetkező 110 évre Fanarióta uralom alá került.

Pápai Páriz Ferenc apja, Páriz Imre, Pápáról került a Királyhágón túlra protestáns papnak, így bővült a vezetékneve szülővárosáról Pápai Páriz Imrére. Fia, Apáczai Csere Jánoshoz hasonlóan, a négy szél fújta Erdélynek szülötte, aki a három részre szakított, két pogány közt vérző Magyarországon, középkori körülmények közepette megpróbálta a magyar művelődést és ezen belül az orvoslás színvonalát európai rangra emelni.

Hányatott, menekülésekkel terhelt gyermekkorában Gyulafehérváron és Nagyenyeden volt kollégista. Kiváló tanulmányi eredményei felbátorították, 23 évesen, 1672. tavaszán elbúcsúzott az alma matertől, és – mint annyi jófejű, kiváló képességű és szorgalmas, lelkes kortársa, ő is – európai vándordíáknak indult. Példaképének Szenczi Molnár Albertet tartotta, aki előtte 82 évvel, 16 évesen vágott neki a világnak.

A maga szerény anyagi erejére, pártfogói ajánlólevelekre, tehetősebb ismerősei tallérjaira, valamint ösztöndíjra számítva és támaszkodva, útjának első állomása Boroszló volt. Majd a német nyelvvel birkózva, vándorlása Drezdán, Lipcsén, Marburgon, Heidelbergben át vezetett Bázelig, ahol az orvosi kar hallgatójaként 1674. október 20-án orvossá avatták.

Egy ideig a bázeli egyetemen Erasmus-ösztöndíjas tanársegédként tevékenykedett. Felvették a bázeli orvosok rendjébe, ez akkor a külföldiek számára nagy megtiszteltetésnek számított.

Mint megannyi erdélyi vándordíák, tanulmányai végeztével ő is hazajött, családot alapított, majd 1678. szeptember 20-án tanszéket, később rektori címet kapott a nagyenyedi Bethlen

Kollégiumban, ahol a görög nyelv és az erkölcstan egyetemi tanára lett. A fejedelmi pár, Apafi Mihály és Bornemissza Anna, valamint Teleki Mihály kancellár pártfogoltjaként az udvari orvosi tisztséget is betöltötte.

Tudni kell, hogy a XVII. században a magyar orvosi irodalom komoly lemaradással küzdött. Olyan művek képviselték, mint Frankovith soproni tudós borbélynak *Hasznos könyve*, amelynek szerzője szinte hivatkozott azzal, hogy nem tud „deákul”, és mindenféle betegség ellen egy általános gyógyszert ajánlott, amelyet maga főzött 123-féle fűből és olajokból. Pápai Páriz Ferenc 1690-ben megjelent *Pax Corporisa* az orvosi irodalom térén is úttörő szerepre vállalkozott.

És ha Európa dúskált az értékteremtő eseményekben – *in illo tempore* – a fogászatra erősen rátelepedett a „sötét középkor”. A fogkivonást és a fogfűstölést, mint kezelési eljárást ismerték a borbélyok és a kovácsok kiváltságaként.

- 1685-ben jelent meg az első angol nyelvű fogászati könyv Charles Allen tollából,
- 1699-ben a Francia Királyi Sebész Akadémia tagjává választotta Pierre Fauchardot, akit később a fogászat atyjaként emlegetett az utókor.

Pápai Páriz szellemi és közéleti tekintély, ismert gyakorló orvos volt már, amikor 1680-ban a *Pax Animae*, azaz a *Lélek békességéről és az elme gyönyörűségéről való trakta*, majd 1690-ben a *Pax Corporis*, azaz *Az emberi test nyavalyáinak okairól, fészkeiről, s azoknak orvoslásának módjáról való trakta* című műve megjelent nyomtatásban. A munkák megírásához – mint ő maga mondja – forrásai voltak: tanárainak előadásai, a régiek tudós írásai és saját tapasztalata, amelyet sok beteg gyógykezelésével szerzett.

A *Pax Corporis* tette igazán közismertté. Ha igaznak ismerjük el Cs. Szabó László véleményét (1982), miszerint „a reneszánsz átrakodó állomás a teológiai és világi gondolkodás között”, úgy a *Pax Corporis* joggal nevezhető a középkori dogmatikus medicina és a tapasztalati klinikum közötti átmenet klasszikus példatárának.

A kötet megnyitója, egyfajta bevezetője, az ún. *Elöljáró beszéd*, amelyet, a „Természet titkait tanuló olvasó”-nak címzett a szerző. Itt elmondja, mi az egészség, mi a betegség és a fájdalom.

Az *egészség* - szerinte - a test és a lélek olyan állapota, amelyben az ember mindegyiket akadály nélkül használhatja.

A *betegség* a test és a lélek összhangjának megháborítása.

A *fájdalom* is az elme munkája, nem egyéb, mint a test sérelmének az elmében érzett szomorúsága.

In illo tempore – azokban az időkben – óvatos, de nyílt előrelépés, amikor a könyv bevezetőjében azt állítja, hogy: „aki csudatétel által való orvosoltatást vár akkor, amikor keze között vagy keze ügyében vagyon a rendes és szabados eszköz, vétkezik az Istentől mutatott bölcs rend ellen”, mintegy megszabadítja az orvostudományt a teológia béklyóitól. Elítéli azt a felfogást, hogy a beteg egyedül Istenre bízva a gyógyítást, mert „tulajdonítani kell a jó orvosnak sokat: lehet bízni tudományához, hűségéhez, jámborságához”.

Számára a *medicina pura* a beteg ágyánál való vizsgálódást és a mérlegelést jelenti, amíg a *chirurgia* a kóros elváltozások metszése, drénezése, műtése, az érvágás, a köpölyözés, a foghúzás és a piócázás a borbélymesterek, a csonttörők, a bábák dolga volt.

Az előszóban hangsúlyozza, hogy nem a tudósoknak, hanem a házi „cselédes” (családoknak) gazdáknak és „igyefogyott” szegényeknek ír, akiknek nincs mindenkor kezek ügyében értelmes orvos, kiváltképpen falukon „a hol hamarébb talál segédet beteg barom, mint a beteg ember”

Ennek a maga elé tűzött célnak műve valóban megfelelt: leírásainak világossága, nyelvének magyarossága, gyógyszereinek sokfélesége rendkívül népszerűvé és keresetté tette a *Pax Corporis*.

Nála, mint kortársainál, az orvoslás főleg a gyógynövények alkalmazásából állt. Teák, tinktúrák, olajok, és kenőcsök egész lajstromát sorolja fel. A kor szellemének megfelelően előszeretettel alkalmazza a hánytatót, a hashajtást és az izzasztást. A betegségek megelőzésében fontosnak tartja a mértékletességet, a helyes táplálkozást, a tisztaságot és a szellőztetést. Mindezek mellett – mai szemmel paradox módon – a csillagok állása után írja fel a kezelési rendet és a ganajpatika szereit.

A *Pax Corporis* nyolc könyvből áll és 70 fejezetre oszlik, valamint 100 betegség tüneteit és gyógy módját tartalmazza. Példás rendszerességgel taglal minden egyes betegséget, a következő sorrendben:

- különbségei,
- a kór fészkei,
- okai, jelei és jelentései
- és orvosságai.

Az orvoslás mesterségéről első könyve *A főnek nyavalyáiról* értekezik és a következő alfejezetekből áll:

I. rész: *A főfájásról*

II. rész: *A főszédélgekről*

III. rész: *A reszketegségről és a kéz, láb, nyelv s egyéb tag eleséséről*

IV. rész: *A kórságról vagy nehéz-betegségről és nyavalya kirontásról*

V. rész: *A gutaütésről*

VI. rész: *A bolond hagymázról*

VII. rész: *A nátháról és egyéb az agyvelőről való folyásokról*

VIII. rész: *A megnyomásról vagy lüdercről*

A harmadik könyv *A mellynek s abban a tudónek és szűnek nyavalyáiról* értekezik, hét alfejezetben. A negyedik könyv *A gyomornak és béleknek nyavalyái-t* írja le hét részben. Az ötödik könyv *A májnak, lépnek és veséknek nyavalyáiról* szól nyolc alfejezetben. A hatodik könyv *Az asszonyi nemnek nyavalyáiról* íródott négy részben. A hetedik könyv *A hideglelésről* beszél, hat részben. A nyolcadik könyv *A külső nyavalyákról* szól tizenkilc részben.

Pápai Páriz tanulmányaira és több évtizedes orvosi tapasztalatára támaszkodva foglalkozik az arc, a fogak és a száj betegségeinek kórtanával, a *Pax Corporis* második könyvének V. és IX–

XIII. alfejezeteiben. A második könyv *A fő némely részeinek, szemnek, fülnek, orrnak, nyelvnek, fogaknak, ínynek és toroknak nyavalyáiról* alcímet viseli. Az orvoslás mesterségéről második könyvének alfejezetei:

I. rész: *A szemfájásról*

II. rész: *A szem-könyvezésről*

III. rész: *A fülzúgásról*

IV. rész: *A belső fülfájásról, melyet másképpen főben és fülben való kelésnek is híznak*

V. rész: *A fül töve megdagadásáról*

VI. rész: *A süketségről és nehezen-hallásról*

VII. rész: *Az orr járásáról*

VIII. rész: *Az orrnak egyéb nyavalyáiról*

IX. rész: *A nyelvnek békájáról és egyéb dagadásáról*

X. rész: *A fogfájásról*

XI. rész: *A száj büdösségéről*

XII. rész: *Az ínynek vagy fog hújának nyavalyáiról*

XIII. rész: *A nyelv csapja leeséséről*

XIV. rész: *A torokfájásról és torokgyíkról*

Az V. rész *A fül töve megdagadásáról* értekezik, ahol a fültőmirigy betegségei közül, a parotiditis acutát – a mumpszot –, valamint a nagy nyálmirigyben található nyirokcsomók duzzanatát – az adenitist – írja le. Gyógyításról így szól – többek között – „fejér kenyér belét téjben főzzenek meg, jó sáfránnyal, tyúkmony székivel [tojássárgája] és székfüolajjal törjék össze erősen, mint pépet, kenjék meleg ruhára, s azzal kössék. Azonkívül vagy székfü- vagy köményolajba gyenge tollat mártván, azzal kenegessék.”

Elkülöníti az átmeneti állapotokat a fültőmirigytyályogtól, ahol a gennyes, fluktuáló gyülemény műtéti drénezését ajánlja, „amit tisztogasson és gyógyítson az ő mestersége szerint a borbély.”

A második könyv IX. alfejezetében *A nyelvnek békájáról és egyéb dagadásáról*, mai nevén a ranuláról, a nyelv alatti mirigy tömlőjéről értekezik. A figyelmes klinikus pontosságával állapítja meg, hogy a nyelv alatt mindig a középvonaltól oldalra helyezkedik el: „A dagadás olyan formában düllyed ki, mint a békának az utólya. Nehéz nyavalya, noha nem igen veszedelmes, kiváltképpen apró gyermekekben, serényen hozzá kell látni, hogy meg ne fullassza.”

Először gyógyszeres kezeléssel próbálkozik. Porokat, öblögető szereket ajánl, amelyeknek alapanyagai: borban főtt gránátalma kérge, izsóp és timsó. Majd a továbbiakban így ír: „Ha ezeknek nem enged, és nem fagad ki, vágja ki borbély.” A következő mondatában már a gyakorló orvos tapasztalata szólal meg: „Jó nagyocska legyen a lyuk, hogy a sűrű matéria, mellyel teli, kijöhessen rajta; mind a két felén pedig hosszába hasítva a daganatot, hogy a matéria egyszersmind nyomódjék ki belőle”.

Ebből a megállapításból is látszik, hogy nagyon jól ismerte az elégtelen marsupializálás hátrányát, a gyakori kiújulást. A korabeli borbély-kirurgus kollégák mentségére legyen mondván, a kisgyermekek szájában széles, nagy metszést ejteni, a bő vérzés miatt sem volt könnyű sebészeti feladat. Napjainkban a *szájfenéki mucokele* – ahogy a ranulát hívják – kezelése kizárólag sebészeti úton történik: a tömlő és a teljes nyelv alatti mirigy kimetszéséből áll.

A nyelv egyéb betegségeinek, a dagadásának okait „testben való bő nedvességnek eláradása és az agyvelőből oda a nyelvre való leszállásában” keresi. A nyelv gyulladásos vagy daganatos elváltozásait hashajtással, köpölyözéssel és a füvek főzetével való öblögetéssel igyekszik gyógyítani. Ha nem áll be javulás, végül ismét a borbély érvágó vasára hagyatkozik, aki ” megvagdalja a dagadást vagy nádályokkal megszáttatja azt”.

A X. alfejezetben *A fog fájásáról* értekeznek. *A kórkép fészkei* című első részben meglepő anatómiai megállapításokkal áll elő: „A fogak egyéb minden csontoktól abban különböznek, hogy ők hártáival bé nem borítatnak, mint egyebek, mégis mindazon által érzés vagyon benne. Oka ez, mert ha külső részekkel érzéne, a csiklandás és fájdalom miatt vélek nem rághatnánk; hogy pedig érznek oka az, mert belül az ő gyökerükben, mint apró erecskék és életcserjék úgy a vékony inacsok is [nervusok] beléjük hatolnak.”

A fogfájás okai közül a fogban levő ideget ingerlő meleget, hideget, a sós, a savanyú, az édes ízeket vagy az agyvelőből alászálló nedvességet kedvelő férgeket említi. De szól a szelek, a hideg és a meleg idő, az evési és az ivási túlzások vagy a forró ételek után elfogyasztott hideg ital fogfájást okozó szerepéről is. A fogfájás kóroktanát röviden így összegezi: „mely inacsok [nervusokat][...] a fogban való rothadt nedvességekből termelt férgek keservesen érdeklik, és kibeszélhetetlenül kínozzák, amint a mindennapi példa tanítja”.

A fájdalom megszüntetésére, a kor szellemének és gyógyászati eszköztárának megfelelően, számtalan csillapító megoldást ajánl. Kezdve a gyapotra cseppentett és az odvas fogra helyezett szegfű-, fahéj-, kámfor-, puszpáng- és mogorófaolajtól, a beléndek boros főztjének a fagon tartásán át, egészen a viaszba olvasztott ópiummal kevert petrezselyemmagig. Tíz fajta főzetet sorol fel, amelyeket a fájdalom megszüntetésére kell használni. Aki nem akarja a fogát kivonni, de fél attól is, hogy erős fájdalmai visszatérnek, azoknak azt tanácsolja, hogy tejjel kevert tömjénből és keményítőből készült golyócskákat helyezzen a fog üregébe.

A foghúzást a borbély-kirurgusra bízta, de észrevételei ez esetben is a gyakorló orvos jó megfigyelőképességéről tanúskodnak. Arra figyelmeztet, hogy a foghúzást csak akkor szabad elvégezni, ha a fájdalom és az esetleges dagadás valamennyit csökkent. Hogy az elsődleges sebgyógyulást elősegítse, azt a ma is előírt eljárást alkalmazza, miszerint a műtét után a sebet össze kell nyomni, ha pedig a vérzés nem akar megszűnni „tépett ruhát golyóbis formán csinálván azt, tartsd rajta az ujoddal, keményen egy óráig”.

Ennek a X. alfejezetnek a végén írtak okán a fogászati megelőzés első magyar úttörőjét is tisztelhetjük Pápai Páriz személyében. Remek klinikai tapasztalata révén felismeri a szájhigiéné és a fogszuvasodás közötti összefüggéseket, és ennek értelmében fogmosási tanácsokat ad: ”ha fogaidat tisztán akarod tartani, nincsen arra jobb, mint a bűdöskő spiritusa [kénkö alkoholos oldata]. Jó az égetett tabáknak hamva is, ha gyakran dörgölöd vele.”

A XI. alfejezet *A Száj bűdösségéről* címet viseli, és már az első mondatában a tapasztalt megfigyelő pontosságával szögezi le, hogy ”nehezebb másoknak, mint magának, akin vagyon”. A kellemetlen szájszag okai között a banális fogak közötti ételpangástól egészen a gyomor eredetűig, mindenre gondol. A gyógymódok között a szájgócok megszüntetését írja elő: „ha rossz a fog és ürege vagyon, vonjuk ki onnan, mert semmi hasznót ott nem téssen”.

Ha a kellemetlen szájbűz gyomoreredetű, a hashajtást és aloéból készült pilulák szedését írja elő. A száj illatának feljavítására angelikagyökér, ánizs, fahéj rágcslását ajánlja, a gazdagabb pácienseknek „akiktől kitelik, mosuz [pézsma] és ámbrával készített jó szagú rotulák pogácsáknak szüntelen legyenek nála, melyekből egyet-egyet vegyen a szájába, akiknek egyéb nincsen, csak a citrom héja is jó, violagyökér, örménygyökér, ha rágja gyakorta. Mikor ételét végzi, hogy a gyomor száját bészorítsa, sült birsalmát vagy körtvélyt egyék”.

A XII. alfejezet *Az ínynak vagy fog hújának nyavalyáiról* szól, igencsak szűkszavúan. Az „íny kievődése” okának itt is a testben felszaporodó bőséges sós nedvességet tartja. Az általános gyógykezelés a *Pax Corporis*-ben már sok helyen ajánlott és bevált hashajtás, amely során a szervezet „így szép gyengén tisztulván, az egész vér is megszabadul a sós évő nedvességektől, melyek így az ínyről is visszaszívódván azok szépen helyre állnak”.

A helyi kezelés rovatban számos öblögető, kenegető és ínydörgölő főzettel, keverékkel és folyadékkal találkozunk. Álljon itt ízelítőül egy rövidke recept, amely természetes összetevői után ítélve gyulladásgátló és összehúzó gyógyhatású lehetett, és talán a ma újra divatos természetpatikákban is előszeretettel használják: „Asszú harangvirág levelét, zsályát, rutát, szerecsendiót, egy kevés témsót végy, törd és szitáld meg mindezeket, keverd annyi szép színmézbe, hogy mint liktárium [lekvár, pépes orvosság] vagy híg kenet legyen, s ezzel kenjed ottan-ottan az ínyledet.”

A XIII. részben *A nyelv csapja leeséséről* olvashatunk. Az uvula palatina hátul, a légyszájpad középvezetékében lelógó kúpos képződmény. A nyelvcsap megnagyobbodását és renyheségének fészkeit és okait így jellemzi: „lecsüng az ember torkára, mintha mindenkor valamit kellene lenyelni, az agyvelőből odaszívargó phlegmás nedvességek miatt, melyeket puha rész, mint valami spongya, magába bészív”. Az orvosságok között számos, eddig is használt anyagot találni. A leesett nyelvcsap ujjal történő „felnyomásának” hatásosságát lágy sóval, tört borssal és timsóval egészíti ki.

A teljesség kedvéért meg kell említeni a nyolcadik könyv, *A külső nyavalyákról* szóló szöveg néhány passzusát. A XVIII. részben *Az apró gyermekek külső és belső közönségeiből nyavalyáiról* értekezik, és a mi szakmánkat érdeklő témákat is érint, rendkívüli pontossággal. Így bemutatja a csecsemők „ajaka-repedezés, szájfájás-rothadás, foghasadás, békája” címszó alatt a felsorolt betegségek kezelését.

A *Pax Corporis* az első nyomtatott, magyar nyelvű összefoglaló orvosi könyvünk. Ha nem a „mindent tudók” nagyképűségével lapozzuk ezt a tudománytörténeti ritkaságot, hanem kellő alázattal, arra a következtetésre jutunk, hogy a sárga lapok igazságokat, eredményeket, hibákat és tévedéseket is rejtenek, amelyek ismerete nélkül a további haladás elképzelhetetlen lett volna. Mint annyiszor Erdély inséges esztendeinek reménytelenségében, egymásra talál a humanista orvos, valamint a segítséget váró betege. Ennek a találkozásnak szövege a *Pax Corporis*, ez a tudománytörténeti érték és irodalmi különlegesség. Színpompázó színeivel és megmosolyogtató árnyaival, erényeivel és hiányosságaival egy darab itt maradt erdélyi virágos reneszánsz, s miként annak minden megnyilvánulása, ez is népi kultúránk szerves és örök alkotóelemévé vált „erős várunk”.

Hiszem és vallom, hogy ez a bibliofil gyöngyszem a magyar orvoslás Corvinája, addig él, amíg nyelvezetével és tartalmával olvasóit táplálni képes.

Irodalom

- CS. SZABÓ László: *Alkalom. Esszék irodalomról, művészetről*, Gondolat Kiadó, 1982. Budapest.
- DÉZSI Lajos: *Magyar történelmi életrajzok*, Farnklin Társulat Könyvnyomdája, 1898. Budapest.
- FORRAI Judit: *Fejezetek a fogorvoslás és eszközeinek történetéből*, Dental Press 2005. Hungary, Budapest.
- HUSZÁR György: *Magyar fogászat története*. Országos Orvostörténeti Könyvtár, 1965. Budapest.
- HUSZÁR György: *A fogászati prevenció magyar úttörői*. Fogorvosi Szemle, 1986. 79, 2: 38–40.
- IVÁKIEVICZ Dezsőné: *A Pax corporis fogászati vonatkozásai*. Fogorvosi Szemle, 1968. 71: 340–343.
- KÓTAY Pál: *Háromszáz éves a Pax corporis*. Korunk, 1983. XLII, 7: 552–557.
- MAGYARY-KOSSA Gyula: *Magyar Orvosi Emlékek I–IV*. Orvosi Könyvkiadó, 1929–1940. Budapest.
- MATEKOVITS György: *Fogászati személynévlexikon*. Dental Press Hungary, 2007. Budapest.
- PÁPAI PÁRIZ Ferenc: *Pax corporis*. Magvető Kiadó, Magyar Hirmondó, 1984. Budapest, facsimile kiadás.
- SALAMON Henrik: *A magyar stomatológia (fogászat) története. A legrégebbi időtől napjainkig*. Magyar Stomatológia Története Kiadóhivatala, 1942 Budapest.
- SZÁLLÁSI Árpád: *Pápai Páriz Ferenc és a Pax animae*. Orvosi Hetillap Horus, 1978, 210–211.

A hosszú-QT-szindróma és a torsades de pointes kamrai tachycardia története

Historical overview of long-QT syndrome and torsades de pointes ventricular tachycardia

Fazekas Tamás, CSc, DSc, FESC, MHRs

fat@in1st.szote.u-szeged.hu

Initially submitted October 05, 2012; accepted for publication December 15, 2012

Abstract:

The author surveys the medical history of *torsades de pointes* ventricular tachycardia (VT), based on a congenital or acquired prolongation of the QT(U)-interval and characterized by the repeatedly recurring 180-degree rotation of the QRS axis polarity in the frontal plane of the routine 12-lead electrocardiogram (ECG). This French expression was first used by the famous Parisien cardiologist *Francois Dessertenne* (1917–2006) in his detailed descriptions of this perilous ventricular tachyarrhythmia (1964, 1966). It was his impression that the ECG picture of this peculiar VT, with its bizarre morphology, resembles ornamental motif mimicking twisted hairs or threads as often seen on classical architectural columns. He and others made use of such terms as 'tachycardie ventriculaire a deux foyers opposés variables', cardiac ballet, twisting of the points, paroxysmal ventricular fibrilloflutter, transient ventricular fibrillation, pseudo-fibrillation or 'Spindeltachykardie'. Probably one of the first case of torsade de pointes VT that was documented by ECG was reported by *Kerr and Bender* in 1922: the recurrent syncope in a 68-year-old woman with atrial fibrillation and a complete atrioventricular block was caused by torsades de pointes VT attacks induced by quinidine. In the early 1920s, together with his colleagues, *Louis-Benedict Gallavardin* (1875–1957), the founder of modern French cardiology, described more patients who displayed recurrent loss of consciousness, sparks of 'end-diastolic' polymorphic/multifocal ventricular extrasystoles, and short-lasting or sustained VT episodes reminiscent of ventricular fibrillation (VF). The cardiac arrhythmia, with an ECG picture (often *spindle-like*; *fusiforme*) that was unusual from both electrocardiological and clinical aspects, frequently ceasing spontaneously and very similar to ventricular fibrillation, was often named *fibrillation ventriculaire transitoire*. Quinidine has both anti- and proarrhythmic effects and its use became widespread in the 1920s, following which an appreciable number of publications appeared that described the so-called quinidine syncope. However, it was only after the introduction of continuous ECG monitoring that the highly-cited article by *Selzer and Wray* (1964) indisputably proved that the Morgagni–Adams–Stokes syndrome and/or sudden cardiac death in patients treated with quinidine is caused by the 'paradox arrhythmogenic' action of quinidine: its proarrhythmic effect inducing torsades de pointes. As early as in 1935, it had been documented by *Zwillinger*, a physician at the clinic of internal medicine of the German university in Prague, that this special type of VT rapidly disappears after the intravenous injection of magnesium

sulfate. Nevertheless, it was until 1953 that *Dupler* first drew attention to the fact that QT(U) prolongation may indeed have profibrillatory action, provoking torsades de pointes VT, which occasionally degenerates into real VF. The story of congenital long-QT syndromes (LQTS) began in 1957, when *Jervell and Lange-Nielsen* reported on a Norwegian family which exhibited an accumulation of a high degree of QT prolongation (≥ 520 ms), inherited deaf-mutism and sudden/arrhythmogenic cardiac death. In 1962, *Gottsegen and Török* described a young woman with intact hearing who manifested a LQTS, in whom the torsades de pointes VT causing her recurrent loss of consciousness was provoked by acute psychosocial stress. The form of LQTS that occurs without congenital deaf-mutism was later named the Romano–Ward syndrome, following the publications by the Italian *Romano* (1963) and the Irishman *Ward* (1964). In retrospect, it is clear that the case reported in Hungarian and German by *Gottsegen and Török* corresponds in all respects to the sporadic form of the Romano–Ward syndrome. The first Hungarian family with the Romano–Ward syndrome was described by *Csanády and Kiss* in 1972. It has subsequently emerged that the acquired, drug-induced form of LQTS is much more frequent than the congenital one; there are extremely large numbers of medicaments (antiarrhythmics, psychotropic drugs, antibiotics, antimycotics, 2nd generation H_1 -receptor blocking antihistamines, gastrointestinal prokinetics, etc.) and other chemicals (arsenic, barium, caesium, thymol, organophosphate pesticides, etc.) which prolong ventricular repolarization, i.e. the QT(U)-interval, by blocking mostly outward potassium channels. In this way, in the presence of any predisposing factor, even in young individuals with otherwise healthy hearts, they may induce torsades de pointes VT/VF and sudden cardiac death.

Kulcsszavak: kamrai repolarizáció, QT-intervallum, hosszú-QT szindróma, torsades de pointes kamrai tachycardia

Keywords: ventricular repolarization, QT interval, long-QT syndrome, torsades de pointes ventricular tachycardia

*Az életben az a gyönyörű, hogy holtakkal is
lehet társalkodni [...] élők és holtak között
a társalgást nem lehet megakadályozni*
Spíró György

Teljes jólét közben, fiatal korban bekövetkező familiáris hirtelen („pillanatos”) szívhalálról már a Bibliában szó esik (91, 104, 107, 154). Sámuel könyvében (I,2,12-36) az Isten által megbüntetett Éli főpapról ez olvasható: „...de egész házad népe férfi korában hal meg és nem léssen vén ember a te házadban soha”. A bibliai leírás mai ismereteink tükrében a hosszú-QT-szindróma (*long QT syndrome* = LQTS) dominánsan öröklődő, veleszületett süketnémaság nélküli formájának, familiáris Romano–Ward szindrómának is megfelelhet (107). A Babiloni Talmudban egy másik, hasonló utalás olvasható: „volt egy család Jeruzsálemben, amelynek tagjai általában fiatalon, 18 éves kor táján haltak meg”. A Hippokratészi Gyűjtemény (*Corpus Hippocraticum*) 52 írásból áll, mely 72 könyvben maradt fenn (112, 181). A gyűjtemény legtöbb és legfontosabb írása Kr. e. 430-480 között keletkezett. Egy részét minden bizonnyal maga Hippokratész (Kr.e. cca. 466, Kósz – cca. 377, Larissza), a többit tanítványai és követői írták (181). *A szív* c. könyv a legszebb antik anatómiai értekezések közé tartozik, ismeretlen

szerzőtől származik Hippokratész halálának idejéből. Az *Aforizmak* II/41. szakaszában föllelhető mondat a szíveredetű syncope és hirtelen halál első leírása: „Akik minden felismerhető okot nélkülöző gyakori és mély ájulásokban szenvednek, hirtelen hálnak meg” (104). *Mirchandani és Phoon* úgy vélekednek, hogy az Aforizmak e mondata talán a veleszületett LQTS-re utal (154). 1957 után kiderült, hogy a congenitalis LQTS-ek fő jellegzetessége valóban a folyton-folyvást visszatérő, de rendszerint spontánul muló tudatvesztés (arrhythmogen/”torsadogen” syncope; Morgagni–Adams–Stokes-szindróma), amely előbb-utóbb végzetes ventricularis fibrilláció (VF) következtében látszólag egészséges gyermekek és fiatal emberek hirtelen szívhalálát (SUDS = *sudden unexplained death syndrome*; SIDS = *sudden infant death syndrome*) okozhatja (105, 154). *John Alexander MacWilliam* (1857–1937) experimentális vizsgálati eredmények alapján már 1887-ben felvetette, hogy a hirtelen szívhalál legvalószínűbb oka a koszorúér-occlusio és heveny myocardium-ischaemia következtében előálló VF (82, 143, 144, 200), hipotézisét azonban hosszú ideig még olyan kimagasló orvostudósok is semmibe vették, mint *Sir James Mackenzie* (1853–1925), *Konrad Frederik Wenkebach* (1864–1940) és *Sir Thomas Lewis* (1881–1945). Ennek oka feltehetően az volt, hogy az ember VF okozta hirtelen szívhalálát az idő tájt nehéz volt EKG-val dokumentálni, noha ez a düsszeldorfi belgyógyász-neurológus *August Hoffmann*nak (1862–1929) 1912-ben sikerült (193). Noha Lewis 1909-ben publikált kutyakísérleteiben szintén megfigyelte, hogy koszorúér-lekötéssel ventricularis tachycardia (VT) és VF váltható ki (133), 1915-ben így írt: „Why is fibrillation of the ventricles so uncommon an experience ? For a good reason: fibrillation of the ventricles is incompatible with existence [...] if it occurs in man, it is resoponsible for unexpected and sudden death” (134).

Hirtelen szívhalálnak nevezzük azt a kardiális eredetű halált, amelynél a tünetek kezdetétől a halál beálltáig maximum egy óra telik el (21, 104, 144, 149, 154, 207, 210, 234). Vannak különösen veszélyeztetett, ún. nagy rizikójú (beteg)csoportok, a hirtelen szívhalál előrejelzése teljes biztonsággal azonban még ma sem lehetséges: látszólag teljesen egészséges embereknél, bárhol és bármikor előfordulhat (11, 35, 61, 92, 96, 103, 127, 167, 234, 236). Az Amerikai Egyesült Államokban évente kb. 400-460 ezer, Nagy-Britanniában kb. 70-90 ezer váratlan szívmegállás fordul elő, a túlélés mindössze 1-3% (149). Dán szerzők egy nagy mintaszámú (2,38 millió 1-35 év közötti állampolgárt 2000-től 2006-ig követő) populációs vizsgálatban azt találták, hogy a hirtelen szívhalál incidenciája 2,8/100 000 személy-év (234). Magyarországon hasonló pontosságú, szisztematikus epidemiológiai vizsgálat(ok) nem voltak, becslések szerint azonban a meglepetésszerű/hirtelen szívhalál gyakoribb, mint a gazdaságilag fejlett államokban: hazánkban évente kb. 20-26 ezer (naponta kb. 70) ember hal meg kórházon kívül hirtelen szívmegállásban. Az arrhythmogen, „pillanatos” hirtelen halált (VF-et) túlnyomórészt (65-85%) coronariabetegség (heveny szívizom ischaemia/infarktus, pangásos szívelégtelenség) vagy valamilyen más, (hiszto)patológiai vizsgálattal kórismézhető kardiiovaszkuláris kórkép idézi elő, az elhunytak ~5-15%-ában azonban a kórboncnok nem talál semmiféle strukturális betegséget, az exitus okát nem tudja verifikálni (82, 103, 104). Régebben ezeket a titokzatos hirtelen szívhaláleseteket, precíz etiológiai kórisme híján, az ún. „idiopátiás VF” fogalomkörébe soroltuk, újabban azonban, molekuláris géndiagnosztikai módszereink fejlődése következtében (*molecular autopsy*) az esetek nem túl kis részében (4-30%) be is bizonyosodik az ún. myocardialis ioncsatorna-betegségek (channelopathiáknak), régebben primer/idiopathias elektromyopathiá(k)nak nevezett kórképek etiológiai szerepe (4, 21, 25-31, 121, 140, 167, 183, 196-198). Mindig gondolni kell LQTS-re, ha a QT_c-intervallum férfiakban ≥ 440, nőkben ≥ 460 ms-nál hosszabb. A QT-szakasz megnyúlását a kamrai akciós potenciálok repolarizációs fáziásának meghosszabbodása idézi elő. A QT-prolongáció iocsatornaszintű elektropatológiai oka a kifelé irányuló, repolarizáló K⁺-áram(ok)

intenzitásának csökkenése (*loss-of-function*), vagy a befelé lassan haladó, depolarizáló Na^+ - vagy Ca^{2+} -áram erősségének növekedése (*gain-of-function*). A veleszületett LQTS nagyon ritka, a „szerzett” (többnyire gyógyszer indukálta) forma azonban sokkal gyakoribb, s tudjuk azt is, hogy az itt bemutatásra kerülő, kamrai repolarizáció (QT)-megnyúlás talaján fellépő *torsades de pointes* VT - ha a kiváltó okot (gyógyszer-expozíció, hypokalaemia, nagyfokú bradycardia) nem iktatjuk ki - a betegek kb.10%-ában előbb-utóbb VF-be alakul át és hirtelen szívhalált okoz (7, 18, 47-49, 56-74). Nincsenek egzakt, bizonyítékalapú klinikai adataink arra vonatkozóan, hogy a hirtelen szívhalálesetek hány százalékát okozza *torsades de pointes* VT/VF, a „polifarmácia” (arrhythmogen/QT-szakasz-prolongáló gyógyszer + gyógyszer-interakciók) korszakában azonban ez a szám feltehetően nem kicsi (7, 66, 128, 203).

Ma már temérdek öröklődő, esetenként hirtelen (arrhythmogen) szívhalált okozó strukturális/degeneratív szívizombetegséget, cardiomyopathiát (CMP-t) [hypertrophiás, arrhythmogen jobb kamrai, dilatatív vagy restriktív CMP] és (makro)anatómiailag ép szívben fellépő *szubcelluláris* kationcsatorna-betegséget, ún. channelopathiát ismerünk (hosszú- és rövid-QT-, Brugada-szindróma, catekolaminerg polimorf kamrai tachycardia; 21, 27, 103, 109). A hirtelen szívhalál családi halmozódása (*family clustering*) nem túl ritka: a kauzális génmutáció(k) expresszivitását, azaz a fenotípust (a betegségállapot súlyosságát) az ún. módosító gének és környezeti tényezők befolyásolják (3, 32, 196, 201). A humán genom heterogenitása és polimorfizmusa, a kicsi/inkomplett penetrancia, a genotípus/fenotípus-plaszticitás, a mutáció(k) véletlenszerű előfordulása, a gének/génhibák variábilis expresszivitását vagy inaktivációját befolyásoló, nagyszámú külső vagy belső (társbetegségek, rizikófaktorok) patofiziológiai tényező, az ún. *epigenetikai* génmódosulások gyakorisága és még számos (itt nem részletezett) exogén és endogén kórtani (be)hatás (interakciója) következtében az öröklődő szív-, ill. arrhythmia-betegségek klinikai spektruma rendkívül színes és változékony (121, 202, 221). Bizonyos családokban, szubpopulációkban és régiókban (mint például a Brit Kolumbia északnyugati részén található *Gitksan First Nation* térségben; 212) halmozottan fordulnak elő a fenotípus-eltérés alapján szokványos kardiológiai vizsgáló módszerekkel is könnyen felismerhető (manifeszt) és a kizárólag géntechnológiai laboratóriumi módszerekkel diagnosztizálható rejtett/*frome fruste* LQTS-formák (2/a, 30, 102, 110, 141, 224). Általában véve, ha a családban csecsemő-, gyermek-, tinédzser- vagy fiatal felnőttkori hirtelen szívhalál fordul(t) elő, a QT-szakasz-megnyúlással és/vagy klinikai tünetekkel (syncope, múltó szédülés) bíró hozzátartozók rendszeres klinikai ellenőrzésére (terheléses EKG-vizsgálatra, tartós Holter vagy telemetriás arrhythmia-monitorozásra, gyógyszeres provokációs próbára, szív-CT/MRI-vizsgálatra) lehet szükség. A genetikai vizsgálatot a *Heart Rhythm Society* (USA) és a *European Heart Rhythm Association* (EHRA) közös ajánlásában megfogalmazott szempontok figyelembevételével kell javasolni, s fontos szempont, hogy genetikai tipizálást elsősorban akkor érdemes elvégezni, ha remélhető, hogy az eredmény javítja a kezelés hatását (2/a). Az LQT1-es és LQT2-es betegek többségében (személyre szabottan, de korántsem minden esetben) a tartós β -adrenerg-receptor-blokkoló kezelés általában hatékony, csökkenti az attackok számát és a rosszullétek súlyosságát (161). Ha a β -antiadrenerg-blokkoló-terápia és/vagy a tartós per os kálium-szupplementáció hatástalan (64, 158, 161), cardioverter-defibrillátort kell implantálni (ICD). Az akciós potenciál időtartamot rövidítő mexiletin (MexilitilTM) hatása mutációs-specifikus (LQTS3-ban általában effektív, az esetek egy részében azonban további QT-megnyúlást okozhat). Ha egy családban manifeszt LQTS okozta hirtelen halál fordult elő, a szív megállás incidenciája a tünetmentes, normális QT_c-intervallummal bíró, 40 évnél fiatalabb családtagokban is ~4%, i.e. 0,1%/év (30, 32, 96, 110, 182). Hogyha a labor diagnosztikai módszer(ek) hozzáférhető(ek), famíliára és személyre szabva kell mérlegelni a specifikus

„betegség-gén” (melynek mutációja ok-okozati összefüggésben hozható az öröklődő szívbetegséggel) azonosításának, „klónozásának” szükségességét (2/a, 196-199).

Az LQTS ritka (~1:2500-10 000), de általában véve rossz kórjóslatú arrhythmia-kórkép: a páciensek túlnyomó többsége (>80-90%) 1-es (42-54%), 2-es (35-45%) vagy 3-as (1,7-8%) típusú LQTS-ban szenved (l. később; 21, 27). A betegek 13%-ának negyvenéves kora előtt hirtelen megáll a szíve, s ha a cardiopulmonalis reszuszcitáció (CPR) sikertelen, meg is halnak (32). A késői egyenirányító káliumáram lassú (I_{Ks}) vagy gyors (I_{Kr}) összetevőjének funkcióvesztő (*loss-of-function*) mutációjára visszavezethető 1-es vagy 2-es típusú LQTS-ben testi vagy pszichoszociális (katecholaminerg) terhelés, erős csengőhang (ébresztőóra), vízbeugrás/úszás hatására, orvosi (uszály)vizit hatására már gyermekkorban gyakran jelentkeznek rövidebb-hosszabb ideig tartó syncopék, amelyek általában spontánul abbamaradnak, de végzetes VF-et is okozhatnak. A tudatvesztéssel járó állapot nemritkán rángógörccsel szövődik, ezért az arrhythmogen kórereditévéig rejtve maradhat, s (az ismétlődő agyi hipoxiás attackok miatt is kóros elektroencefalogram láttán) epilepsziát diagnosztizálva a beteget antikonvulzív gyógyszerrel kezelik. A lassú „háttér” Na^+ -áram α -fehérje-alegységét kódoló gén (*SCN5A*) funkciónyerő (*gain-of-function*) mutációja a kamrai akciós potenciálok platófáziásának meghosszabbodását váltja ki, s ún. 3-as típusú LQTS-t okoz. Az LQTS3 az 1-es és 2-es altípusnál is alattomosabb és nehezebben kezelhető: a rendszerint éjjeli bradycardia, alvás közben bekövetkező arrhythmogen szívhalált megelőző klinikai tünetek (syncope, szédülés, múló palpitáció) sokkal ritkábbak, s a kórkép első megnyilvánulása gyakran maga a hirtelen szívhalál.

1991-ben új éra kezdődött a monogénesen öröklődő szívfejlődési rendellenességek és ioncsatorna-betegségek történetében (1). *Keating és mtsai* egy nagy, többgenerációs (> 400 családtagot számláló), számos (kamrai tachyarrhythmiaiban, syncopében szenvedő vagy hirtelen elhalálozó) probandust felsorakoztató LQT-s família ún. *linkage*-analízisével bizonyították, hogy a QT-megnyúlásért az egyik káliumcsatorna funkcióromlását (*loss-of-function*) okozó, a 11. kromoszóma rövid karján elhelyezkedő gén (*Harvey ras-1*) mutációja felelős (114). 1995 márciusa és 1996 januárja között további három LQTS-t előidéző génmutációt sikerült azonosítani. Nem lehet elégszer hangsúlyozni, hogy az öröklődő LQTS genetikailag és klinikailag egyaránt nagyon heterogén, sokszínű, inkomplett (viszonylag kicsi) penetranciájú és változékony expresszivitású kórkép, amelynek ezen írás összeállításakor már tizenhárom (al)típusát ismerjük (4). Birtokunkban vannak a három leggyakoribb LQTS-forma (LQT1-LQT3) azonosítására alkalmas genetikai szűrőmódszerek (mint amilyen pl. a FAMILION™). A génhibák felderítésére alkalmas laboratóriumi módszerekkel azok a rejtett (*concealed; forme fruste*) LQTS-ben szenvedő családtagok is azonosíthatók, akik teljesen panaszmentesek és testfelszíni EKG-jukon nincs QT-megnyúlás, T-hullám-eltérés, nagy U-hullám vagy/és TU-fúzió (*silent carriers*). Ennek fontosságát az adja, hogy a szívkamrák repolarizációját lassító (QT-megnyúlást/variabilitást okozó) gyógyszerek/anyagok (44, 48, 49, 57, 62, 63, 93), hypokalaemia (85, 89), excesszív bradycardia (22) vagy/és hypothermia (50), s még egy sor átmeneti vagy állandó társbántalom (70, 126) hatására ezen ún. szubklinikai (rejtett; normális fenotípussal járó) génmutáció(k) talaján is előállhat(nak) életveszélyes kamrai tachyarrhythmia (torsades de pointes VT/VF okozta szívmegeállás). A speciális szaklaboratóriumot és hozzáértést igénylő genotípus-meghatározás (génazonosítás) nemcsak a tünetmentes, de életveszélyben lévő génhordozók (*silent carriers*) azonosításában nyújt segítséget, hanem a szimptomatikus, manifeszt LQTS-s páciensek kockázatbecslésében és a terápiás döntéshozásban is (110). A gyakorló belgyógyász-kardiológus molekuláris genetikai részletkérdésekben való eligazodását és az LQTS-ben kimutatható celluláris (kationcsatornaszintű) elektrofiziológiai és biokémiai eltérések megértését nagymértékben megkönnyítik *Sepp és Csanády* aprólékosan megírt könyvfejezetei és modern publikációi (25-

31, 196-199), valamint a *Kopper, Marcsek és Kovalszky* szerkesztette, *Molekuláris medicina* című monográfia (121).

A kamrai repolarizáció (QT-intervallum)

Csak az 1950-es években derült fény arra, hogy az ún. „elektromos systole” (QT-időszakasz) veleszületett/öröklődő vagy „szerzett” [legtöbbször teljes atrioventricularis (AV) blokk, szívbetegség, elektrolitzavar vagy K^+ -csatorná(ka)t gátló, repolarizációt lassító gyógyszer hatására előálló] megnyúlása fokozza a szívkamrák ingerlékenységét és életveszélyes szívritmuszavart (VT/VF), „pillanatos” csecsemő-, gyermek- vagy fiatal felnőttkori hirtelen/váratlan (arrhythmogen) szívhalált okozhat (9, 18, 43, 69, 132, 160, 170). A QT-intervallum nem csak a kamrák lassú (ST-szakasz) és gyors (T-hullám) repolarizációjának időtartamát, hanem a depolaritációs/aktivációs időt (QRS-komplexust) is magában foglalja (176, 235). Ha az egészséges vagy (szív)beteg embernek nincs intraventricularis ingerületvezetési zavara, a QRS-időtartam viszonylag állandó (0,06-0,10 sec), s csak nagyon ritkán éri el a 0,11 másodpercet (24, 65, 176, 177, 223). Ebből következik, hogy a QRS-komplexus kezdetétől a T-hullám (izoelektromos vonalat keresztező) végéig tartó „kamrai elektromos systole” (QT-intervallum, QT-„távolság”) hosszát elsősorban a repolarizáció (ST-szakasz + T-hullám) időtartama határozza meg (19, 71, 129, 169, 171, 176, 220). Ha a betegnek funkcionális (szívfrekvencia-dependens) vagy organikus szívbetegség okozta QRS-prolongációja, intraventricularis ingerületvezetési zavara (Tawaraszár- vagy fascicularis blokkja) van, a kamrai repolarizáció hosszának megítélésére alkalmasabb a JT/JT_c-idő klinikai praxisban elhanyagolt mérése (24, 90). A QT-intervallum szakkifejezést először a mostani *high-tech*/digitális EKG-készülékekkel csaknem azonos minőségű testfelszíni regisztrátumok elvezetésére alkalmas ún. húros galvanométer kifejlesztője, a Nobel-díjas *Willem Einthoven* (1860-1927) használta (8, 40). A QT-szakasz (Q-hullám) kezdetét rendszerint könnyű fellelni [a végtagi I, II, aVL vagy az unipoláris mellkasi elvezetések (V₅₋₆) valamelyikében]; nem mondható el azonban ugyanez a QT-intervallum végéről: az egzakt mérést nehezíti, hogy a T-hullám végét nehéz pontosan megtalálni, mert nemritkán lapos/hasadt, invertált (*giant negative T-waves*), morfológiája/polaritása ütésről ütésre változik (makro- vagy mikrovoltos T-hullám-alternáns) és/vagy az alanynak promineáló U-hulláma van, amely a T-hullámmal (főleg veleszületett vagy szerzett hosszú-QT-szindrómás betegeknél) általában „összeolvad” (ún. TU-fúzió; 6, 72, 77, 100, 139, 142, 184, 220). A precíz, reprodukálható mérést még egészséges egyéneknél is hátráltatja a QT-intervallum szavad szemmel, manuálisan végzett vagy elektronikus/számítógépes mérésének (inter- és intraindividuális) pontatlansága, az időszakasz diurnális (éjjel, alvás közben vagy étkezés után általában hosszabb, mint nappali ébrenlét alatt, étkezési szünetben), szezonális (≥ 18 évnél idősebb férfiakban leghosszabb az őszi-téli hónapokban, októberi csúcscértékkel) és ütésről ütésre (*beat-to-beat*) megfigyelhető, esetenként nagymérvű (> 100 ms), változékonysága, a szív pillanatnyi autonóm idegrendszeri egyensúlya (a szimpatikus vs paraszimpatikus tónus erőssége), a nemi hovatartozás (pubertás után férfiakban rövidebb, mint nőkben, ráadásul menopausa előtt a menstruációs cikluson belül is megfigyelhető QT-időtartam-variabilitás) és az életkor (idősekben általában hosszabb, mint fiatalokban és gyermekekben; 10, 12, 17, 87, 95, 102, 122, 217). A mérés(ek)e)t legalább 3-5 szív ciklusban, nyugalmi állapotban, ugyanabban a napszakban/időpontban ajánlatos végezni és az értékeket átlagolni (10, 19, 63, 87, 220). Figyelmen kívül kell hagyni a poszt-extraszisztolés/poszt-pauzás értékeket, mivel hosszú ciklushossz vagy nagymérvű átmeneti bradycardia/bradyarrhythmia után a QT-intervallum „félrevezetően” megnyúlik (15, 53, 60, 102). A QT-szakasz [és az effektív refrakter periódus (ERP)] hossza nagymértékben függ a szívfrekvenciától: minél gyorsabb a

szívműködés, annál rövidebb a QT-intervallum (és az ERP), és *vice versa* (17, 20, 97, 111, 135, 204). Hosszú RR-intervallum („kamrai szünet”, excesszív bradycardia) után a soron következő sinusütés kamrai akciós potenciáljainak időtartama (*action potential duration* = APD) sokkal hosszabb, mint normálisan; a hosszú APD facilitálja az arrhythmogen korai utódepolarizáció (*early afterdepolarization* = EAD) képződést, ami *torsades de pointes* típusú VT-t indukálhat (15, 101, 151). Emberben a kamrai repolarizációs (QT) idő csak több-kevesebb késéssel alkalmazkodik a szívfrekvencia-változásához: fiziológiás körülmények között, ha a szív elektroanatómiailag ép, a teljes adaptációhoz legalább 2-3 percre van szükség (17, 49). Szívbetegség(ek) vagy kardioaktív/antiarrhythmias gyógyszerek myocardialis jelenlétében a szívkamrák repolarizációjának sebessége (a QT-intervallum) egyáltalán nem vagy csak elégtelen mértékben és lassabban alkalmazkodik a szívfrekvencia-változás(ok)hoz („maladaptáció”; 17, 54, 67). Ez az RR/QT-intervallum *mismatch* a kamrai arrhythmogenesis egyik fontos összetevője. Veszélyeztetett LQTS-es betegekben testi vagy pszichoszociális terhelés, izgatószer-excesszus (katecholamin-felszabadulás) hatására a QT-intervallum nem rövidül (mint normálisan), hanem hosszabbodik, és a QT-variabilitás is fokozódik (17, 44, 89, 101, 159, 182). Normális körülmények között a 45-115/perc kamrafrekvencia-tartományban a QT-időtartam 0,30-0,46 sec között változik (10, 17, 70, 81). Henry Cuthbert Bazett (1885-1950) 1920-ban egészséges férfiak, nők és gyermekek végtagi bipoláris EKG-ját (többnyire a standard II elvezetést) nagyítás után epidiaszkóppal vizsgálta, s összefüggést keresett a szívfrekvencia és a QT-időtartam között (10, 173). Ma már klasszikus publikációjának bevezető részében így írt: *Electrical records have been preferred to mechanical, because it is easier to secure accuracy, and it has been shown by many workers that as a rule the electrical and mechanical changes correspond fairly closely* (10). Megállapította, hogy a szívfrekvenciával korrigált (másodpercben kifejezett) QT-intervallum (az ún. QT_c) értéke egyenlő a K konstans és a (szintén másodpercben megadott) ciklushossz (CL = *cycle length* = RR-intervallum) négyzetgyökének szorzatával:

$$QT \text{ (sec)} = K \times \sqrt{R-R \text{ (sec)}}$$

Bazett számításai szerint a K állandó értéke férfiakban 0,37, nőkben 0,40 (10). Rámutatott, hogy a konstans és a QT_c értékét a vegetatív idegrendszer szívre kifejtett aktuális (szimpatikus vs paraszimpatikus) befolyásának erőssége befolyásolja. Bazett 1920 augusztus 27-én közzétett publikációja óta több mint harminc módszert dolgoztak ki azzal a céllal, hogy megvalósuljon a QT-intervallum szívfrekvenciához való optimális „illesztése” (17, 81, 87, 88, 146, 171, 214), a mindennapi klinikai gyakorlatban azonban egyszerűségénél fogva (noha 60 ütés/percnél nagyobb szívfrekvenciánál a QT_c „túl hosszú”, 60/percnél kisebb szaporaságú kamraműködésnél pedig „túl rövid”) csaknem minden klinikus a Bazett-formulát alkalmazza (17, 176). Ennek fő oka, hogy az eddig kidolgozott QT/RR-korrektációs módszerek/formulák egyike sem tökéletes; a másik praktikus ok, hogy a lassan 100 éve széleskörben alkalmazott Bazett-formula – pontatlansága ellenére – lehetővé teszi a különböző publikációkban és betegcsoportokban régebben és mostanában közölt QT_c-értékek összehasonlítását (17, . Alighanem akkor járunk el helyesen, ha nemcsak a szívfrekvenciával korrigált QT-időt (a QT_c-t), hanem a (rendszerint valamelyik mellkasi unipoláris V₂-V₅-elvezetésben mérhető) leghosszabb *natív* (nem korrigált) QT-időt (QT_{max}) és a koincidens szívfrekvenciát (RR-intervallumot) is megmérjük és megadjuk (19, 146). Több korrektációs formula szimultán alkalmazásának nincs értelme. A QT-időszakasz ma már természetesen a digitalizált és a számítógép képernyőjén megjelenített EKG „mozgatható” (és a T-hullám „végéhez” illeszthető) kurzorával is mérhető, a T(U)-hullám végét azonban ezzel a módszerrel sem lehet mindig hajszálpontosan kijelölni, ezért az elektronikus QT-intervallum-mérés sem tökéletes

(73, 74, 175). A hétköznapi klinikai gyakorlatban azonban ma is a körzővel végzett gyors és egyszerű módszert alkalmazzuk (175: *back to the caliper*). A QT_c-intervallum normális felső határértékét különböző szerzők és munkacsoportok nem egyformán határozzák meg: nőkben ~460 ms, férfiakban ~440 ms a leginkább elfogadott (175). Nem lehet elégszer leszögezni, hogy a fiziológiás EKG-fenotípus (normális morfológiájú T-hullám és QT/QT_c-intervallum) korántsem jelenti, hogy a látszólag egészséges, tünetmentes egyénnek nincs rejtett/*concealed*, klinikailag „láthatatlan” (*forme fruste*) mutációja, monogénese ioncsatorna-betegsége (channelopathiája). Ha egy családtagban LQTS talaján fellépő *torsades de pointes* VT/VF, „ájulás”, megszállás (praesyncope), konvulzív vagy görcsmentes syncope, abortív vagy „befejezett” szívhalál fordul(t) elő, indokolt a hozzátartozók molekuláris genetikai szűrése congenitalis vagy „szerzett” LQTS-t okozó génmutáció azonosítása végett (2/a, 11, 110). Ilyen vizsgálatokat magyar LQTS-es betegeken elsőként Sepp és Csanády végeztek Szegeden, a paviai munkacsoport e kutatásokban élenjáró munkatársaival, Napolitanoval, Priorival és Peter Schwartz-cal együttműködve (30, 198, 199). Ha a QT_c-intervallum > 500 ms, a malignus kamrai (pro)arrhythmia (*torsades de pointes* VT/VF) kockázata megkettőződik (18, 42). Mivel a hölgyek kamrai repolarizációjának időtartama (a pubertás után) eredendően, fiziológiás körülmények között is hosszabb (10, 17), s a nők a QT-szakaszt megnyújtó behatásokra/gyógyszerekre is sokkal „érzékenyebben” (nagyobb mérvű QT-prolongációval) reagálnak, ezért a kaotikus/*torsades de pointes* VT-k kétharmada nőkben jelentkezik (36, 62, 108, 236). A kamrai repolarizációs (QT) időt nem csupán a nemi hovatartozás, a neurohormonális státusz és az autonóm idegrendszer tónusa befolyásolja, hanem (mutagén) külső környezeti hatások, epigenetikai és a génkifejeződést módosító öröklődő tényezők [pl. az LQT-ért felelős génmutációt tartalmazó és a normális allél relatív expresszióját befolyásoló egynukleotidos polimorfizmusok (*single nucleotide polymorphisms* (SNP); 3, 4, 121, 201). Másfelől, egy sor „szerzett” szívbetegségről és extracardialis kórképről kiderült, hogy megnyújtja a kamrai ingerülettartamot (heveny szívizom-infarktus, hypertonia/balkamra-hypertrophia, rheumás láz, diftéria vagy skarlát okozta carditis, aorta-vitiumok, mitralis billentyűvitorla prolapsus (MPS)-szindróma, hypothyreosis, uraemia, coma hepaticum vagy diabeticum, elzáródásos sárgaság, vitiumok, agynyomás-fokozódással járó intracranialis kórképek, tüdőembolia, súlyos kachexia, hypothermia, szénmonoxid-, barbiturát-mérgezés, stb.; 18, 50, 126, 223).

A rejtett/*concealed*, szubklinikai congenitalis LQTS-ben szenvedő, szabályos EKG-val (de kicsi repolarizációs tartalékkal) bíró emberek (a szimptomatikus betegekhez hasonlóan) bármilyen endogén vagy exogén QT-megnyújtó effektusra [katecholamin-excesszusra, β₂-adrenerg-receptor serkentő hörgőtágító vagy efedrin-bevitelre, fizikai és/vagy pszichoszociális terhelésre, extrém bradycardiára, hypokalaemiára, hypomagnesaemiára vagy/és hypocalcaemiára, kamrai ingerülettartamot meghosszabbító antiarrhythmias vagy nem szív-, érrendszeri gyógyszerhatásra (www.qtdrugs.org), marihuána, kokain, nagy koffeintartalmú élvezeti szerek, (energia)italok fogyasztására] a fiziológiásnál nagyobb mérvű QT-megnyúlással és *torsades de pointes* VT/VF-fel reagál(hat)nak (2/a, 126, 224). Ha a betegnek „rejtett” LQTS-e van, kamrai repolarizációt megnyújtó gyógyszer (kinidin, *d,l*-sotalol, ibutilid, erythromycin) parenteralis befecskendezése után extrém QT_c-megnyúlás vagy *torsades de pointes* VT jelentkezhet (47, 58, 74, 108). Ilyen kirívó gyógyszerválasz kapcsán jelentkező ritmuszavar, eszméletvesztés vagy abortív szívhalál észlelésekor indokolt az okkult génmutáció keresése és genetikai laboratóriumi azonosítása (2/a, 109, 197-199).

Több prospektív, hosszú (után)követési idejű, nagy mintaszámú populációs vizsgálat bizonyította, hogy a QT-prolongáció valamennyi etnikumban, mindkét nemben és minden életkorcsoportban növeli az egészséges, valamint szív-, ér- és cukorbeteg populációk összeki,

cardiovascularis és/vagy hirtelen (arrhythmogen) halálozását (24, 35, 36, 164, 180, 202). Mostanság az ún. „polifarmácia” korát éljük: a többnyire idős, többféle betegségben szenvedő (szív)beteg gyakran hat-hétféle gyógyszert szednek, ami nagymértékben növeli a gyógyszer + gyógyszer- és gyógyszer + betegség-interakció(k) és nemkívánatos (.pl. QT-megnyújtó/arrhythmogen) gyógyszerhatások fellépésének valószínűségét (7, 18, 66, 126). Ezért bármiféle (kombinációs) farmakoterápia megkezdése előtt számításba kell venni azokat a kamrai (pro)arrhythmia hajlamosító klinikai jellemzőket [szívbetegségeket, extracardialis kórképeket (veseelégtelenség, májbetegség, stb.)] és farmakokinetikai tényezőket, amelyek közvetlenül vagy indirekt módon meghosszabbítják a QT/QT_c-intervallumot és potenciálisan arrhythmogenek (69, 115, 126, 205). Csupán egy kiragadott példa: nagy mintaszámú farmakoepidemiológiai vizsgálatok bizonyították, hogy a makrolid antibiotikumok csoportjába tartozó, a szívizomsejtmembrán késői egyenirányító K⁺-áramának gyors komponensét (I_{Kr}) gátló, QT-megnyújtó erythromycin, azithromycin vagy a fluorokinolon-családba tartozó levofloxacin rövid távú szedése megkettőzi a hirtelen szívhalál előfordulási gyakorságát (169/a, 169/b).

A fejlődés gyors: a súlyos *szisztolés* balkamra-elégtelenségről régóta tudjuk, hogy megnyújtja a QT_c-intervallumot és nagymértékben növeli a szívkamrák arrhythmiahajlamát. Egy 2011-ben közzétett prospektív (az EKG-kat elemző szívgyógyász nézőpontjából vak), többváltozós regressziószámítással értékelt vizsgálat azt bizonyította, hogy az EKG-n mérhető (PR-, QRS-, QT-) intervallumok közül [az életkorhoz, nemhez, gyógyszeres kezeléshez, QRS-időtartamhoz és a bal kamrai ejekciós frakcióhoz (LVEF = 54 ± 15%) való biometria illesztés után] a tüneteket okozó *diasztolés* szívelégtelenség (amelyet ebben a kohorszban 31%-ban koszorúér-betegség, 53%-ban hypertensio, 25%-ban cukorbeteg okozott) súlyosságának legerősebb független EKG-prediktora a QT_c-(QRS-megnyúlás jelenlétében a JT_c) időtartam (232). Ez a megfigyelés arra utal, hogy az „elektromos systole” (QT) időtartama nem csak a ejekciós működést, hanem a szívkamrák relaxációját, diasztolés működését is befolyásolja (232). Viszonylag új klinikai entitás (1990-ben írták le) az abrupt katecholamin-excesszus, nagymérvű pszichoszociális terhelés (halálhír, szexuális együttlét) hatására kialakuló humán „stressz-cardiomyopatha” (apicalis balkamra-tágulás/*apical ballooning syndrome*, „Tako-Tsubo”-CMP), amely reverzibilis szisztolés balkamra-gyengeséget, erőteljes QT_c-megnyúlást (≥ 500 msec) és diffúz T-hullám-negativitást okoz, miközben a koszorúér-rendszer intakt, azaz akut szívizom-ischaemia kóroki szerepe kizárható (222). A molekuláris és klinikai LQTS-kutatásban ~40 éve élenjáró *Peter J Schwartz* 1998-ban felvetette, hogy a hirtelen csecsemőhalál (SIDS) egyik oka veleszületett LQTS (182, 183); a rochesteri Mayo-klinika *Arthur Moss* vezette élenjáró LQTS-munkacsoportjának széles körű vizsgálatai bizonyították, hogy a SIDS oka a betegek ~5%-ában valóban *connatalis* LQTS (157-161).

Nem csak a K⁺-csatorná(ka)t gátló, kamrai repolarizációt lassító kórképek, hanem a QT/QT_c-időszakaszt megnyújtó gyógyszerek száma is hatalmas (7, 18, 62, 70, 126). A QT-prolongációt okozó kóroki tényezőket, betegségeket, gyógyszer-csoportokat, betegség + gyógyszer, valamint gyógyszer + gyógyszer-interakciókat korábbi munkákban mások és mi is szisztematikusan és aprólékosan áttekintettük (18, 62, 63, 126). Igyekeztünk ráirányítani a figyelmet, hogy ma már ≥ 500 olyan nem specifikusan a szív-, érrendszerre ható gyógyszert alkalmazunk [az orvosi ellenőrzés nélkül vásárolható, sokszor kiszámíthatatlan főhatású vagy teljesen inaktív OTC (*over-the-counter*) komplementer medicinális készítményeket, étrend-kiegészítőket nem számítva], amely QT-megnyúlást és kamrai proarrhythmia (*torsades de pointes* VT-t) okozhat (www.qtdrugs.org). Az innovatív gyógyszerek száma viszonylag gyorsan növekszik, s az új kémiai entitások (NCM = *new chemical entities*) QT-intervallumra kifejtett hatását ma már a gyógyszerfejlesztés preklinikai szakaszában, számos *in silico*, *in*

vitro vagy/és *in vivo* modellben szűrik. Ennek dacára, a forgalomba hozott orvosságok piacról való visszavonásának leggyakoribb oka az utóbbi 15-20 évben éppen a nemkívánatos QT(U)-megnyújtó és az életveszélyes arrhythmogen/*torsadogen* hatás volt. A hétköznapi gyakorlat szempontjából a legtöbb problémát az okozza, hogy az erőteljes QT-megnyúlást előidéző, farmakodinamikai vagy farmakokinetikai eredetű gyógyszer + gyógyszer-interakciók száma óriási: egy nagy mintaszámú ($n = 108\,045$; 2005-2007) retrospektív portugál kohorszvizsgálatban azt találták, hogy még kórházi körülmények között is a betegek 14,7%-a kap szimultán egy vagy több QT-megnyúlást kiváltó gyógyszert (7). Ez a veszélyes, a kórházi és járóbeteg-ellátásban egyaránt gyakrabban megfigyelhető farmakoterápiás attitűd oka, minden bizonnyal, hogy a gyakorló orvosok számottevő részében (noha több elektronikus adatbázis és honlap áll rendelkezésre, amellyel az „interaktáns” gyógyszerek előírása megelőzhető) nem tudatosul(t), hogy nagyon sok „nem szív- vagy érrendszeri” gyógyszer (antibiotikumok/kemoterapeuticumok, pszichotrop, anti-retrovirális gyógyszerek, cytostaticumok, antihisztaminok, stb.) okoz kamrai repolarizáció-megnyúlást, rosszabb esetben *torsades de pointes* VT-t (7, 62, 63, 126).

Eugene Lepeschkin (1914-1994) és Borys Surawicz (1917-) már 1952-ben észrevette és publikálta, hogy a rutinszerűen regisztrált tizenkét elvezetéses EKG QT-intervallumai a különböző (végtagi és mellkasi) elvezetésekben mérve eltérő hosszúságúak (129). Felvetésüket, miszerint ennek oka a kamrai repolarizáció tér- és időbeli (*spatiotemporalis*) inhomogenitása, igazolta az idő. Mirvis és mtsai 1985-ben mellkasi EKG-térképezéssel (*body surface mapping*) határozták meg a leghosszabb (QT_{max}) és a legrövidebb (QT_{min}) QT-intervallum közötti differenciát egészséges és szívinfarktusos betegeken (155). Ronald (Ronnie) WF Campbell (1946–1998) munkacsoportja vezette be és népszerűsítette az ún. QT-diszperzió ($QT_{diszp} = QT_{max} - QT_{min}$) fogalmát (19, 34, 147). Feltételezték, hogy ez a viszonylag könnyen és manuálisan is gyorsan mérhető EKG-paraméter jól tükrözi a kamrai myocardium repolarizációjának regionális heterogenitását: minél nagyobb értékű, annál kifejezettebb a repolarizáció inhomogenitása/diszperziója és a szívkamrák tachyarrhythmia-hajlama (19, 34). Ha QT-megnyújtó antiarrhythmicummal vagy nem-cardiovascularis gyógyszerrel kezelt páciensnél excesszív QT-diszperziót (> 100 ms) észlelünk, joggal feltételezhetjük, hogy a kamrák repolarizációs inhomogenitása és az arrhythmia-kockázat valóban nagyobb a normálisnál (65, 88, 123, 127, 138, 155, 225). A QT_{diszp} klinikai hasznát és prognosztikai értékét a módszertani problémák és a nemritkán egymásnak ellentmondó vizsgálati eredmények miatt véleményformáló szakértők, köztük a módszerről összefoglaló kismonográfiát író Malik és Batchvarov is megkérdőjelezik (147). Idehaza a Lőrincz vezette debreceni munkacsapat QT_{diszp} -val kapcsolatos vizsgálatai keltettek feltűnést. Ma már a legtekintélyesebb szív-elektrofiziológusok (Charles Antzelevitch, Leif Carlsson, Luc Hondeghem, Arthur Moss) úgy vélekednek, hogy 1) a subepicardialis szívizomréteg felől az endomyocardium felé haladó repolarizációs hullámfront transmuralis/3D-diszperziója ($T_{peak} - T_{end}$ -távolság); 2) a QT-időtartam ütésről ütésre (*beat-to-beat*) megfigyelhető variabilitása; 3) a kamrai akciós potenciálok (és ERP-k) rövidülése, „triangulációja” és alakjuk nemkívánatos változékonysága; 4) az ún. fordított frekvenciafüggés (*reverse use-dependence*): az akciós potenciálok időtartama nagy szívfrekvenciánál nem rövidül, lassú szív működés alatt viszont túlzottan megnyúlik; 5) a T-hullám morfológiai eltérései (negatív/invertált, hasadt/*splitted*, csomós/*notched* vagy/és púpos/*humped* T-hullámok); 6) nagy/promineáló U-hullámok, tevehátszerű (*two-humped camel back*) TU-fúzió 7) repolarizációs (ST-T) alternans megjelenése a rosszindulatú kamrai tachyarrhythmia (VT/VF) és az szívhalál klinikailag hasznosabb előrejelzői, mint a „közönséges” QT_c -prolongáció vagy a QT_{diszp} (6, 75, 99-101, 125, 138, 139, 159).

Yanowitz és mtsai altatott kutyákon végzett kísérleteikben már 1966-ban megfigyelték, hogy a QT-intervallum a bal oldali ganglion stellatum ingerlésével vagy jobb oldali stellectomiával megnyújtható (237). A szív szimpatikus innervációja és autonóm idegrendszeri beidegzésének fiziológiás egyensúlya a jobb oldali stellatum-idegdúc eltávolítása utáni károsodik; a jelenség emlőállatfajokban és emberben egyaránt megfigyelhető és fokozza a kamrai szívizomzat arrhythmiahajlamát (182-183). *Schwartz és Malliani* hívták fel elsőként a figyelmet 1975-ben arra, hogy veleszületett LQTS-ben szenvedő betegeknél nem ritka a kamrai repolarizáció „instabilitását” jelző T(U)-hullám-alternans, amelyet experimentális körülmények között a bal ggl. stellatum elektromos ingerlésével (is) sikerült reprodukálniuk (184). A makrovoltos/”gigantikus” (rendszerint T-hullám-inverzióval járó) T(U)-alternans a kamrai arrhythmiahajlam fokozódásának egyik nagyon feltűnő, könnyen észrevehető EKG-jele, amelyet csaknem mindig *torsade de pointes* VT/VF követ. Ami a QT/QT_c-megnyúlás kamrai tachyarrhythmiát és arrhythmogen *mors subitát* előjelző értékét illeti, a disputa több mint fél évszázada folyik (12, 17, 52, 94, 99-101, 135, 178, 211, 220). Az vitathatatlan, hogy az 500 msec-nál hosszabb QT_c-idő (akár veleszületett, akár „szerzett”/gyógyszertől indukált LQTS-ről van szó) megkettőzi a *torsades de pointes* VT/VF fellépésének kockázatát, a prominens flamand szív-elektrofiziológus, Luc Hondeghem, aki a natív és szívfrekvenciával korrigált QT-intervallumot teljesen hasznavehetetlen arrhythmia-prediktornak minősíti (99-100), téved (18, 56, 119, 120, 126, 211). Ha a beteg bármilyen kamrai repolarizációt prolongáló (antiarrhythmias vagy nem cardiovascularis javallat alapján adagolt) gyógyszert kap és a terápia során a QT_c-intervallum fokozatos prolongációját észleljük, 480-500 ms-os értéknél feltétlenül mérlegelni kell a repolarizáció-megnyúlásáért felelős orvosság(ok) bevitelének felfüggesztését. A congenitalis LQTS-s betegeket hosszú távon követő, *Crampton, Moss és Schwartz* által 1979-ben létrehozott *International Long QT Syndrome Registry* és más (internetalapú) LQTS-lajstromok adatai arról tanúskodnak, hogy a gyermek- és kamaszkori szív megállásra (*torsades de pointes* VT/VF) visszavezethető pillanatos halál „legerősebb” előrejelzője a syncope, a férfi nem és az 500-530 ms-nál hosszabb nyugalmi QT_c-intervallum (96, 162). Már említettük, hogy a felnőttkori „szerzett” LQTS 60-70%-a nőkben (főleg „polifarmáciában” részesített idősokban) fordul elő. A QT-mérést a standard II végtagi bipoláris elvezetésben szoktuk kezdeni, a mellkasi unipoláris elvezetésekben azonban a kamrai repolarizációs (QT) idő általában hosszabb. Ezért a mérést V₃-V₅-ben is el kell végezni, s helyénvaló a leghosszabb mért intervallumot (QT_{c,max}) figyelembe venni (19, 162).

Az olasz *Felice Fontana* (1730-1805) már 1767-ben észrevette, hogy a szív működésnek van olyan időszakasza (*abszolút* refrakter periódus), amikor a myocardium elektromos ingerlésével izomösszehúzódás semmiképpen nem váltható ki (76, 97). A német fiziológus *Moritz Schiff* (1823-1896) 1850-ben megfigyelte, hogy ezen periódus *késői* szakában, az ún. *relatív* refrakter periódus alatt leadott elektrostimulussal már indukálható szívizom-kontrakció (132). Ezen a megfigyeléseket *Karl Hugo Kronecker* (1839-1914) és *Etienne Jules Marey* (1830-1904) poligráffal (szimultán artériás pulzus- és szívcsúslökés-regisztrációval) végzett kísérleti eredményei megerősítették (132, 148). Az abszolút és relatív refrakter periódus (ma is elfogadott) fogalmának meghatározása és a refrakteritás-konceptió részletes kidolgozása a svéd-amerikai fiziológus, *Anton Julius Carlson* (1875-1956) érdeme (1907). A nagy formátumú tudós képe, tudományos és közéleti munkásságának elismeréseként, a TIME magazin 1941. február 10-i számának címlapján is megjelent. *Gouaux és Ashman* a szívfrekvencia és a refrakter periódus közötti összefüggés(ek)e)t tanulmányozta és megállapították, hogy a bradycardia és a hosszú RR-intervallum megnyújtja a specifikus ingerületvezető rendszer (AV-csomó, His-köteg, infrahis anatómiai struktúrák) és a kamrai munkaizomzat refrakter periódusát (90, 177). Ez a magyarázata annak,

hogy hosszú kamrai ciklushossz (pl. postextrasystolés pauza, a kamraműködés abrupt lassulása) után nemritkán észlelünk aberráns intraventricularis ingerületvezetéssel (széles QRS-komplexussal) járó ütés(ek)e(t) pl. pitvarfibrillációban (Gouaux–Ashman jelenség, 1947). Az aberráns ingerületvezetéssel járó supraventricularis tachycardia és a VT elkülönítése a jobbadán Wellens-től kidolgozott klasszikus testfelszíni EKG-differenciáldiagnosztikai kritériumok figyelembevételével sem mindig könnyű, de ha egyidejűleg His-elektrogramor/potenciált is elvezetünk, az elkülönítés könnyűszerrel elvégezhető (67, 177, 178).

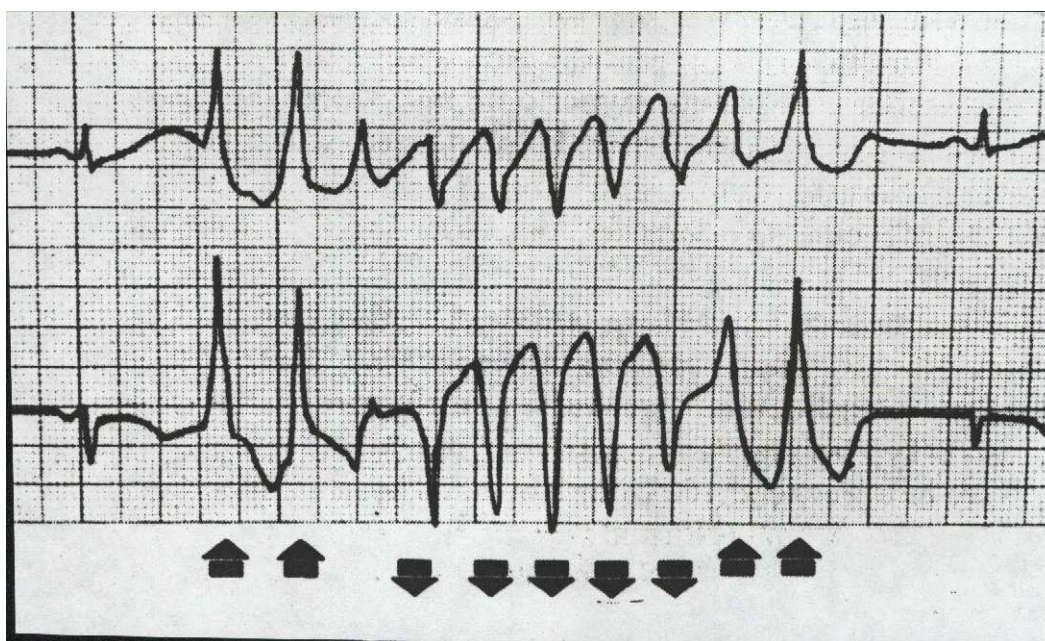
Lewis és Drury 1926-ban felfedezte, hogy az antiarrhythmias gyógyszerként 1918 [Frey közleményeinek megjelenése után (79, 80)] egyre szélesebb körben alkalmazott kinidin megnyújtja kutyák pitvarizomzatának ERP-jét (135). A kinin antiarrhythmias/antifibrilláns hatását a nagyszabású holland szívgyógyász, hosszú ideig Bécsben tanszékvezető professzor, Konrad Frederik Wenckebach (1864-1940) véletlenül fedezte fel (*serendipity*) és 1914-ben kiadott híres könyvében (*Die unregelmässige Herztätigkeit und ihre klinische Bedeutung*; Lipcse/Berlin) írta legelőször (51, 53). Egy váltólázban szenvedő holland-jávai kereskedő felkereste Wenckebachot és elmondta megfigyelését, miszerint pitvarfibrillációja az akkortájt antimaláriás és lázcsillapító gyógyszerként alkalmazott kinin (78) bevétele után megszűnik (51). E felismerés és az ERP-t prolongáló újabb gyógyszerek anti-tachyarrhythmias hatásának fényében, lényegében véve a veleszületett hosszú QT-szindróma felismeréséig és első leírásáig (105) azt hittük, hogy a QT-intervallum és az ERP gyógyszeres megnyújtásával (kizárólag) szívritmuszavar-megelőző vagy/és megszüntető hatást nyújtunk, de tévedtünk (17, 18, 233). Ma már világos, hogy a QT-prolongáció Janus-arcú jelenség és nem csak refrakteritás-megnyújtó antiarrhythmias, hanem EAD-képződést és ennek talaján kilakuló torsades de pointes VT-t/VF-et triggerelő „paradox” arrhythmogen” hatása is van (49). Már rámutattam, hogy a QT-meghosszabbodással járó veleszületett és „szerzett” kórképek száma nagyon nagy, s a kamrai arrhythmiahajlam elsősorban azokban a (betegség)állapotokban növekszik, amelyekben a QT-megnyúlás hátterében nagyfokú háromdimenziós spatiotemporalis repolarizációs diszperzió-fokozódás és a repolarizációs tartalék „kimerülése” áll (155, 179).

E tanulmánynak nem célja a QT-prolongációval foglalkozó munkák teljességre törekvő áttekintése, néhány fontosabb hazai publikáció említésétől azonban nem lehet eltekinteni. Réthly Endre (1911-1990) már 1953-ban rámutatott a QT-időszakasz mérésének jelentőségére (171). Gábor György (1913-1979) és Török Eszter (1929-1991), az Országos Kardiológiai Intézet jeles munkatársai 1958-ban megfigyelték, hogy labilis hipertenziós, szimpatikotóniás betegekben az „elektromos systole” (Q–T távolság) kifejezett balkamra-hypertrophia híján is meghosszabbodik; mivel opiát (Domopon™) adásával a QT-prolongációt meg tudták szüntetni, föltételezték (helyesen), hogy a repolarizáció-megnyúlásban a szív vegetatív beidegzési zavarának („dienkephalikus hypertonia”) is szerepe van (87). A hazai ritmológia, szív-elektrofiziológia és pacemaker-medicina megteremtője a szakpublicistaként is kiemelkedően termékeny, mindannyiunktól nagyrabecsült belgyógyász-kardiológus Solti Ferenc (1921–2009) volt, aki számos közleményben foglalkozott a veleszületett vagy „szerzett” (teljes pitvar-kamrai blokk, hypothermia okozta) LQTS pathomechanizmusával és gyógyításával (70, 116, 203,-208). Később Merkely, Tomcsányi és munkatársaik közöltek pompásan dokumentált esetismertetőket, melyekben monofázisos akcióspotenciál (MAP)-regisztrációra alkalmas elektródkatéterrel a veleszületett LQTS talaján fellépő torsades de pointes VT-t iniciáló korai utódepolarizációt (EAD) is sikerült elvezetniük és szemléltetniük (151, 222). Arra is felhívták a figyelmet, hogy a LQTS veleszületett süketnémaság nélküli formája (a Romano–Ward-szindróma), a Wolff–Parkinson–White

(WPW)-tünetcsoporthoz hasonlóan, időszakos/intermittáló is lehet (211). E sorok írója munkatársaival bárium- és organoszfát-mérgezés, lidoflazin, kinidin, erythromycin, ibutilid és egy klinikai forgalomba (épp kifejezett *torsadogen* hatása miatt) nem hozott K^+ -csatornagátló antiarrhythmicum (GLG-V-13) okozta *torsades de pointes* VT-ről számolt be (47, 54, 55, 57, 58, 73, 74, 119, 120, 128).

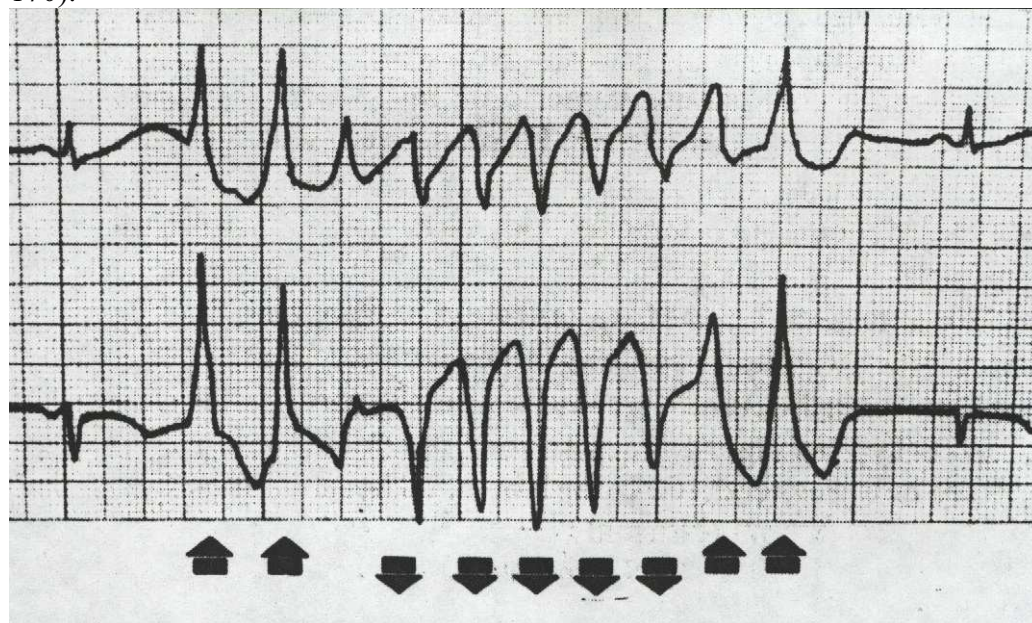
A torsades de pointes kamrai tachycardia története

1912-ben a német *August Hoffmann* (1862-1929) egy 26 éves nő kórtörténetét ismertette, akinek 18 éves kora óta voltak hirtelen kezdődő és végződő, szabályos szív működéssel járó, elsősorban stresszhatásra fellépő tachycardiás rohamai. A *Heart* hasábjain közzétett dolgozat EKG-ábrái (végtagi bipoláris elvezetések) nem jó minőségűek, de az biztosan megállapítható, hogy az 1. ábrá(ján)n keskeny QRS-komplexussal járó reguláris, 180/perc frekvenciájú paroxysmalis supraventricularis tachycardia (PSVT) látható (98). A 26 éves nőbeteg elmondta, hogy rövidebb-hosszabb ideig (0,5 – 4 óráig) tartó, hirtelen kezdődő és befejeződő tachycardiás rohamai (*heart hurry*) 18 éves korában kezdődtek és általában 2-3 havonta jelentkeztek.



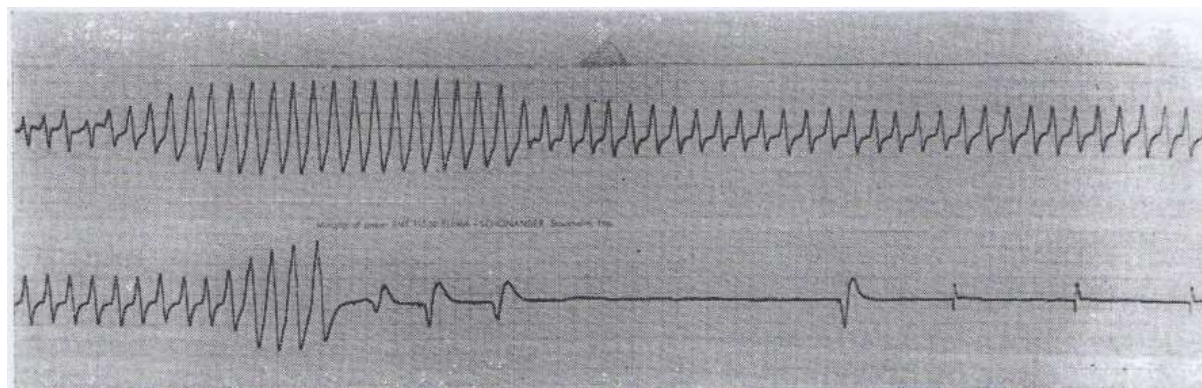
Hoffmann azért írta meg a kazuisztikát, mert különösnek találta, hogy az egyik PSVT *sponte sua* megszűnését kb. 10 komplexusból álló polimorf VT előzte meg (193). A PSVT-t lezáró pleomorf VT-t Hoffmann átmeneti kamrafibrillációnak vélte (98). A tőle közölt, spontánul abbamaradó polimorf VT valóban emlékeztet *torsades de pointes* VT-re, de a kórtörténet, a SR alatt észlelhető normális QT-intervallum, és az EKG-k körültekintő elemzése arra utal, hogy PSVT-t felfüggesztő „közönséges” polimorf VT-ről van szó (226). A hétköznapi gyakorlatban nemritkán látjuk, hogy a PSVT-t [AVNRT-t (AV-nodalis reentry-tachycardiát) vagy a pitvar-kamrai *bypass*-köteg jelenlétén alapuló AVRT-t (AV-reciprok tachycardiát)] ventricularis extrasystole (VES) vagy rövid VT-s attack „zárja le” (53). Másfelől köztudott, hogy PSVT a szív-elektrofiziológiai laboratóriumban egyetlen mesterségesen leadott extrastimulussal (ES) vagy ES-sorozattal is könnyen elindítható vagy felfüggeszthető. Minden bizonnyal a Hoffmannéhoz hasonló, spontánul megszűnő tranziens „VF”-ről számolt be *Robinson és Bredeck* is 1917-ben (172).

Ma már tudjuk, hogy a magától abbamaradó humán „kamrafibrilláció” és/vagy kamralebegés általában rövidebb-hosszabb ideig tartó *torsades de pointes* VT, amelyet gyakran ventricularis flutternek vagy VF-nek gondolnak [a spontán defibrilláció kisebb emlősállatokban (egér, patkány, macska) gyakori, de tömegesebb szívvel bíró emlősállatokban (kutya, majom) nagyon ritka; emberben a tartós (> 30 sec) VF spontán megszűnése kazuisztikus közlésre érdemes ritkaság; 2, 37, 38, 59, 82, 84, 86, 118, 163, 172, 185-192, 210, 233]. Ezzel magyarázható, hogy a birrar EKG-morfológiájú VT-formát az elmúlt 90 évben számos szakszóval illeték: nevezték/nevezik kamrai fibrilloflutternek, tranziens recidiváló VF-nek, „pszeudo-fibrillációnak”, „szívbalettnak”, „*Kammeranarchie*”-nak, „*Spindeltachykardie*”-nak, *twisting of the points*, kaotikus vagy pontfordulós VT-nek, paroxysmalis kamrai flutternek/VF-nek, *transient ventricular fibrillation*-nek, *fibrillation ventriculaire transitoire*-nek; 16, 37, 56, 84, 126, 184-192, 210). Az entitás elektrokardiográfiai jellemzőit elsőként részletesen leíró francia szívgyógyász, *Francois Dessertenne* (1917-2006) a VT EKG-képét a klasszikus oszlopokon megfigyelhető hajfonatszerű építészeti díszítő motívumhoz érezte hasonlónak, innen származik a mindmáig népszerű francia szakkifejezés, a *torsades de pointes* (39-41, 46). A Hoffmann által bemutatott, tőlem is megvizsgált ábrákon (amennyire az EKG-k nem túl jó minőségű fotográfiáin látható és mérhető) sinusritmus alatt a QT_c-intervallum normális (0,36-0,38 s) időtartamú (98), márpedig a *torsades de pointes* VT definíciójának *sine qua non*ja a rohamo(ka)t megelőző QT(U)-prolongáció, valamint a változó alakú és amplitúdójú, széles (> 0,12 s), fura alakú QRS-komplexusok polaritásának a frontális síkban, egy attakon belül hirtelen bekövetkező 180°-os, nemritkán ismétlődő (meg)fordulása (1. ábra; 23, 56, 123, 170).



1. ábra A kaotikus polimorf (*torsades de pointes*) kamrai tachycardia legfőbb jellemzője az „elektromos főtengely” (QRS) polaritásának egy attakon belül egyszer vagy többször előálló 180 fokos frontális síkú (meg)fordulása (végtagi EKG-elvezetések; Fazekas, Kiss, 1979)

A percekig tartó *torsades de pointes* VT-s rohamok alatt a kezdetben kicsi amplitúdójú QRS-komplexusok fokozatosan nagyobbod(hat)nak, majd a spontán termináció vagy a *monomorf* VT-ben való átalakulás (59, 74) előtt ismét egyre kisebbek lesznek, így az attak(ok) EKG-képe nemritkán orsószzerű (*fusiforme*; 2. ábra) (37, 38).

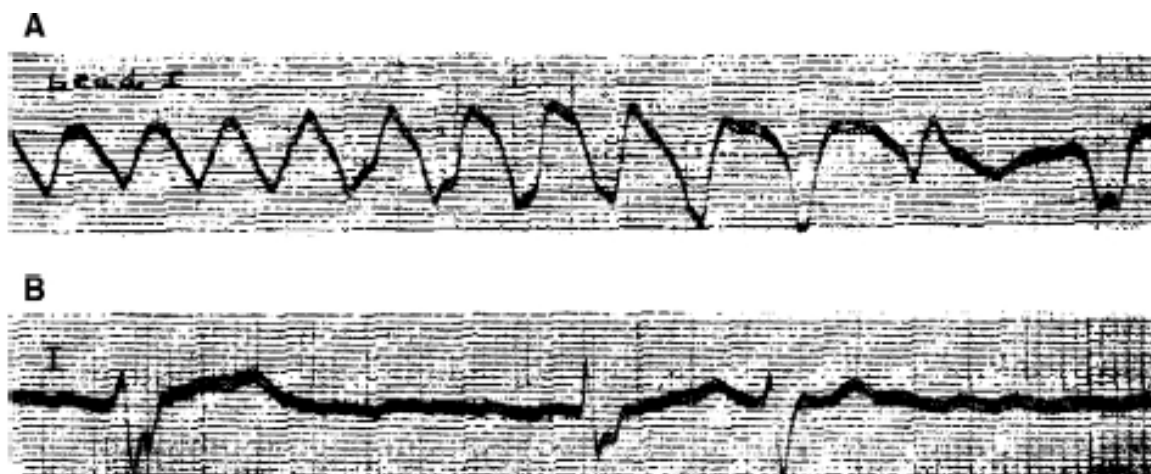


2. ábra Kezdetben nagyobb, azután kisebb, monomorf QRS-komplexusokkal járó, orsószzerű (*fusiforme*), kamrafibrillációra emlékeztető *torsade de pointes* kamrai tachycardia („pszeudofibrilláció”) teljes pitvar-kamrai blokkban szenvedő betegben (*Dessertenne*, 1964)

Ha a bizarr morfológiájú VT-s epizód csak egyszer vagy elvétve jelentkezik és nagyon rövid ideig tart, az entitást leíró francia szerzőcsoport szerint a szakkifejezést egyes számban (*torsade*), ha a rohamok gyakoriak és/vagy hosszú ideig tartanak és a QRS-polaritás (két vagy több szinkron regisztrált EKG-elvezetésben) sokszor vált(ak)ozik, többes számban kell írni (*torsades*) (23).

Freudenberger már 1880-ban írt két *Cinchona*-alkaloidával kezelt beteg érthetetlen hirtelen haláláról (78). *Levy* 1922/23-ban közleménysorozatban számolt be pitvarfibrilláló betegek ($n \geq 460$) kinidinterápiájával (1918–1922) szerzett tapasztalatairól (131). A svájci *Walter Frey* (1884-1972) már a klinikai fölhasználás első éveiben írt a gyógyszer nemkívánatos hatásairól, miután a *Berliner Klinische Wochenschrift*-ben közzétett, pitvarfibrilláló betegeken szisztematikusan végzett összehasonlító klinikai farmakológiai vizsgálatai bizonyították, hogy a kinafakéregben lévő alkaloidák közül (nem a kininnek, hanem) a kinidinnek van a legerősebb anti-tachyarrhythmias/antifibrilláns aktivitása (79, 80). *Levy* föl hívta a figyelmet, hogy a kinidin gyomorgödri diszkomfortot, hányást, hasmenést, fülzúgást, pangásos szívelégtelenséget, hirtelen ájulást (*sudden collapse*), kamrai extrasystoliát (VES), VES-sorozato(ka)t és/vagy VT-t okozhat. Felvetette, hogy a hirtelen halálesetek oka az esetek egy részében kamrai szívritmuszavar: "in a number of patients [...] ventricular premature beats appear [...]; often they persist and their frequency increases [...] giving rise to the rhythm termed ventricular tachycardia. Ventricular tachycardia may be the immediate precursor of ventricular fibrillation and death." (131).

Az első EKG-val dokumentált, QT-megnyúlás és paroxysmalis polimorf VT talájan kialakuló „kinidin-syncope” minden bizonnyal *Kerr és Bender* publikálta 1922-ben (*3. ábra*; 118). 68 éves, pitvarremegésben, teljes atrioventricularis blokkban és szisztolés szívelégtelenségben szenvedő beteg kórtörténetét ismertették, aki kinidinterápia alatt újra meg újra elvesztette eszméjét. A syncopek alatt regisztrált (nem jó minőségű) EKG-n *torsades de pointes* VT-re emlékeztető kamrai tachyarrhythmiát, a prae- és postparoxysmalis SR során pedig nagymértékű QT-megnyúlást (> 600 msec) észleltek (118). *Boros József* (1890-1962), a budapesti királyi magyar tudományegyetem II. számú belklinikájának tanársegédje 1918-ban kezdte tanulmányozni a kinidin gyógyhatását pitvarfibrilláló betegeken.



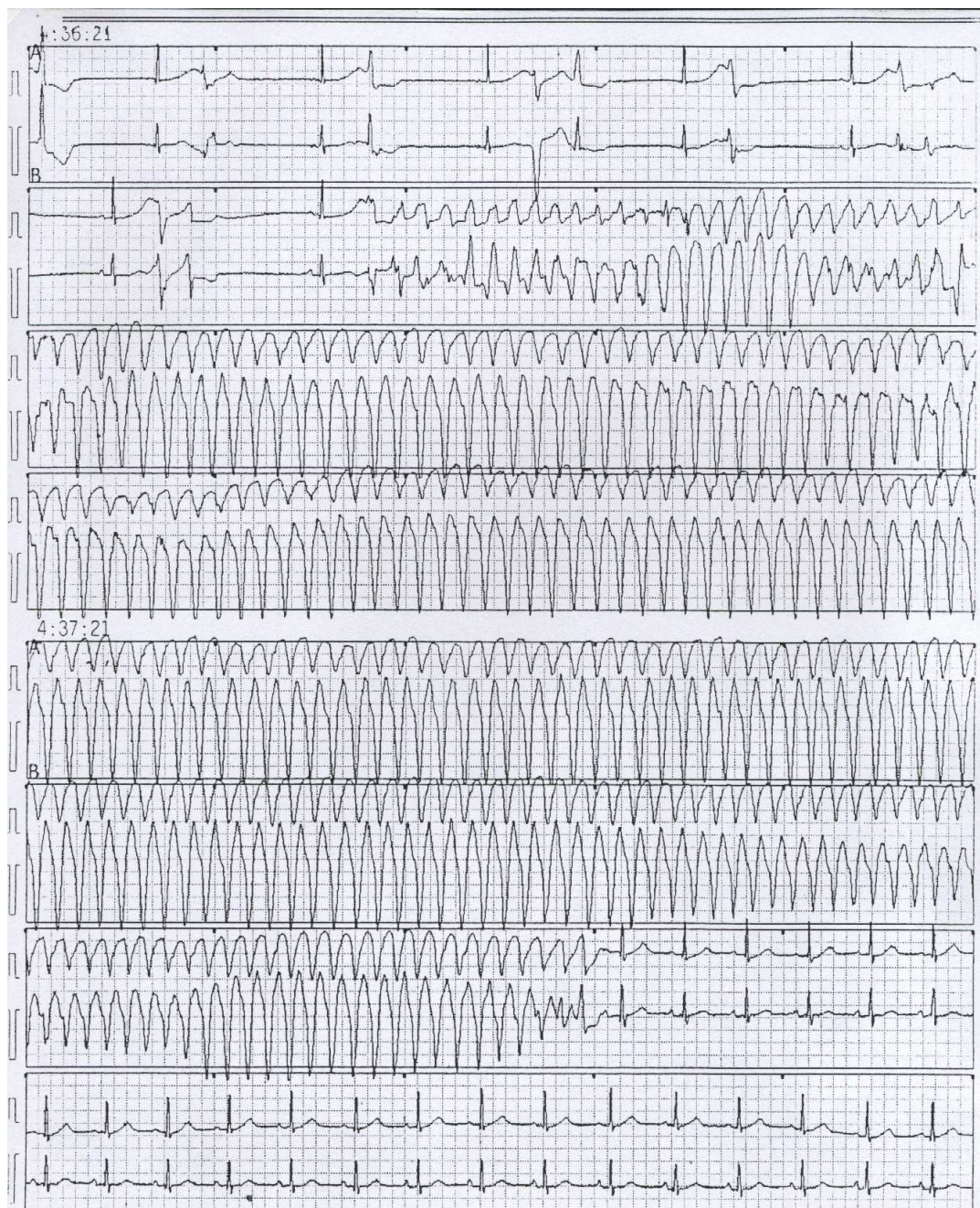
3. ábra A legelső EKG-val dokumentált, visszatérő Adams–Stokes-szindrómát előidéző kaotikus ventricularis tachycardiát (VT) Kerr és Bender publikálta 1922-ben. Az A mezőben *torsades de pointes*-típusú VT látható; az eredeti ábraszöveg szerint „record made just before fourth attack of syncope...” B mező: a pitvarremegésben, teljes atrioventricularis blokkban (kamrafrekvencia 38/perc) és pangásos szívelégtelenségben szenvedő 68 éves nőbeteg interparoxysmalis QT-időszakasza erősen megnyúlt (QT > 600 ms; QT_c ~ 500 ms)

1922-ben már 29 páciens kinidinterápiájának tanulságairól tudósított (14). Beszámolt egy AF-ben, pangásos szívelégtelenségben és mitralisbillentyű-szűkületben szenvedő 28 éves bőbetegről, aki a kinidinszulfáttal végzett sikeres gyógyszeres kardioverzió, a SR visszatérése után hirtelen meghalt. Így írt: „az elektrokardiogrammon pitvarfibrillálás látható, a kamraműködés szaporasága percenként 120-130. A chinidin elfogyasztása után percenként (sic!) 70-es szaporaságú sinusrythmust (sic !) észleltünk. *A beteg nagyon jól érezte magát, dyspnoéja megszűnt és a diuresise javult!* (kiemelés B.J.) Éjjel hirtelen rosszul lett és pár percz múlva meghalt.” A kórboncolást Krompecher Ödön (1870-1926), a II. sz. Patológiai Intézet akkori tanszékvezető professzora végezte. Krompecher nem talált olyan kórbonctani eltérést, amely a fiatal nőbeteg *hirtelen halálát* magyarázta volna, ezért – a rendkívül jellegzetes körlefolyás alapján (a kinidintől előidézett a *torsades de pointes* VT/VF az esetek többségében közvetlenül a SR helyreállása után, a gyógyszer indukálta QT(U)-megnyúlás talaján jelentkezik) – EKG-dokumentáció híján is csaknem biztosra vehető, hogy a váratlan szívhalált VF-be átalakuló *torsades de pointes* VT okozta (14, 51, 137).

Louis-Benedict Gallavardin (1875-1957), a francia klinikai kardiológia megteremtője 1922-i cikkében nem csupán a róla elnevezett monomorf paroxysmalis VT-t (Gallavardin-tachycardia) jellemzte, hanem VES indukálta *polimorf* paroxysmalis VT EKG-ját is bemutatta, amely valójában *torsades de pointe* volt (1, 83). Ugyanő két évvel később Bérard-ral egy Adams–Stokes-szindrómában és teljes pitvar-kamrai blokkban szenvedő 55 éves beteg kórtörténetét ismertette, akinek a kórházi észlelést megelőző évben számtalan, többnyire székeléshez társuló erőlködés kapcsán fellépő, egy-két percig tartó „ájulásai” voltak; a szerzők arra gondoltak, hogy az Adams–Stokes-eszméletvesztéseket recidiváló, rövid ideig tartó VF okozza, dolgozatuk első ábráján azonban jellegzetes, kamralebegésre emlékeztető, spontánul abbamaradó bradycardia-dependens *torsades de pointes* VT látható (84). Az 1920-as évek francia kardiológiai irodalmában nem csak Gallavardin és lyoni munkatársai, hanem más szerzők (Lian és Deparis) is használták a *fibrillation ventriculaire transitoire* szakkifejezést, melyek többsége természetesen nem szokványos (CPR híján csaknem mindig fatális) VF volt, hanem (többnyire reverzibilis, spontánul megszűnő) *torsades de pointes*

típusú VT/VF-volt. *John Alexander MacWilliams* (1857-1937) skót szív-elektrofiziológus évtizedeken át vizsgálta a VT-k etiológiáját és patomechanizmusát, s 1923-ban olyan EKG-felvételeket tett közzé, amelyek *torsades de pointes* VT/VF-re emlékeztetnek (144). *Viko, Marvin és White* ugyanebben az évben 484 kinidinszulfáttal kezelt páciens kórtörténetét tekintette át. A 484 betegből kilenc hirtelen halt meg: hat esetben cardiogen embóliára gondoltak, három beteg meglepetésszerű (EKG-val nem dokumentált) szívhalálát azonban fatális kamrai tachyarrhythmiával (kinidin indukálta VT/VF-fel) hozták összefüggésbe (225/a). *Levine és Matton* 52 éves Morgagni–Adams–Stokes-szindrómás nőbetegének esetenként 1-5 percig tartó, ismétlődő tudatvesztései egy évvel kórházi felvétele előtt kezdődtek (130). Amikor a beteg otthonában eszméletét veszítette, leánytestvére (aki ápolónő volt) a radialis verőér pulzációját nem tudta kitapintani. A páciensnek egy év több száz eszméletvesztése volt, tudatállapotát azonban minden esetben spontánul visszanyerte, artériás érverése tapintható lett, de szívműködése lassú maradt (25-40 ütés/perc). A beteg végül kórházba került: megtartott tudatállapot alatt készített EKG-ján teljes/harmadfokú atrioventricularis blokk látszott (a páciensnek hat éves korában torokgyíkja és diftériás myocarditise volt, melyről köztudott, hogy károsítja a pitvar-kamrai ingerületvezető rendszert és gyakran okoz AV-blokkot). Az egyik tudatvesztés előtt és alatt folyamatosan regisztrálták az EKG-t, s a syncopét megelőzően palpítációt okozó VT-s attackokat figyeltek meg (130). Az eszméletlenség első perceiben észlelt tartós *torsade de pointes* típusú VT-t VF-nek vélték, harmadik ábrájuk szövegéből azonban kitűnik, hogy a furcsa kamrai tachyarrhythmiát nem tudták pontosan jellemezni, nevén nevezni: *the first 8 tracings show ventricular fibrillation or a state of tachycardia closely bordering on fibrillation with a rate at first of about 240* (130). A percek óta fenálló *pulse less* kamrai tachyarrhythmiát intrakardiális adrenalinnal sikerült felfüggeszteniük. *Escamilla* 1933-ban egy kinidin indukálta „paroxysmalis kamrafibrillációban” szenvedő beteg kórtörténetét ismertette (45).

A kaotikus, QRS-undulációval járó polimorf VT az idő előrehaladtával (nemritkán a megszűnés előtt) monomorf VT-vé alakulhat át (4. ábra; 59, 74). *Carl John Wiggers* (1883-1963), az amerikai cardiovascularis fiziológia „királya” (111) az 1920-as években a mesterséges elektromos ingerléssel indukált kamrai tachyarrhythmiák (VT/VF) tanulmányozása közben olyan tranziens, visszatérő, VF-re emlékeztető kamrai tachycardiás attackokat észlelt kutyákban, amelyek spontánul, bármiféle intervenció nélkül abbamaradtak (233).



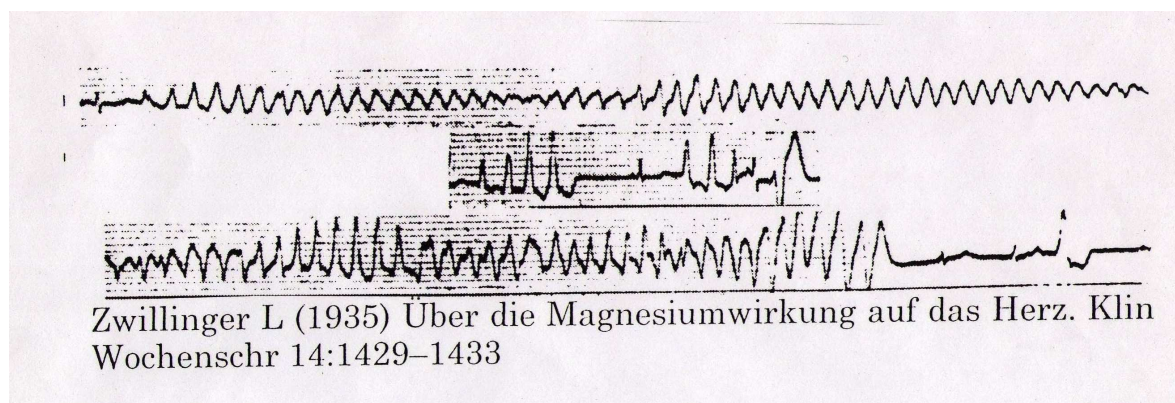
4. ábra Kinidintől indukált tartós (> 30 sec), rövid-hosszú-rövid RR-szekvenciával induló posztakardioverziós ventricularis tachycardia (VT). Legfölsz erősen megnyúlt QT-intervallum és „különös” bigeminia, amely két trigemin ciklus után a B mezőben torsades de *pointes* VT-be alakul át; ezt monomorf VT követi, amely rövid polimorf VT-s szakasz után spontánul abbamarad (folyamatos kétsatornás Holter-EKG-regisztrátum; Fazekas és Liszkai, Magyar Belorv Arch 2000; 53: 233-238)

Wiggers ezt a tranziens, magától abbamaradó VF-típust „pseudo-fibrillációnak” nevezte; e paroxysmusok többsége feltehetően *torsades de pointes* VT volt, amelyről ma már köztudott, hogy (facilitáló patogenetikai tényező vagy/és QT-intervallumot megnyújtó gyógyszer jelenlétében) a szívkamrák mesterséges programozott elektromos stimulációjával (PES) kísérleti állatban és emberben egyaránt kiváltható (225, 233). Sokáig úgy vélekedtünk, hogy az *anatómai barrier* (pl. posztinfarktusos heg) jelenlétében kilakuló (makro)reentry-VT a szív-elektrofiziológiai laboratóriumban programozott elektromos ingerléssel (PES)

kiváltható, a *funkcionális* patomechanizmusú, utódepolarizációtól (EAD) triggerelt polimorf VT azonban nem: e sorok írója maastrichti ösztöndíjas munkájának irányítói, *Hein JJ Wellens* (1935–), *Anton APM Gorgels* (1948–) és *Marc A Vos* (1958–) professzorok szisztematikus katéterelektródás vizsgálatai bizonyították, hogy a korai (EAD) vagy a késői (pl. digitális-mérgezésben kialakuló) utódepolarizációtól (*delayed afterdepolarization* = DAD) triggerelt VT PES-sel experimentális és klinikai körülmények között egyaránt könnyen, reprodukálhatóan kiváltható és felfüggeszthető (88/a, 201/a, 226/a). Ez a szemléletváltozást alátámasztó fölfedezés nagymértékben befolyásolta és módosította a VT-k elektropatológiai és szív-elektrofiziológiai mechanizmusainak feltárását célzó kutatómunka irányait.

Sidney P Schwarz és mtsai már az 1930-as évek elején elkezdtek és az ötvenes évek közepéig folytatták a visszatérő Adams–Stokes-rohamokat kiváltó, definitív teljes AV-blokk talaján fellépő „tranzien ventricularis fibrilláció” tanulmányozását (185-192). Több betegük arrhythmogen syncopéja (Adams–Stokes-rohama) éveken keresztül visszatért és spontán abbamaradt (94, 185-192). Dolgozataik EKG-ábráit alaposan megvizsgálva, könnyű megállapítani, hogy a tőlük bemutatott, „tranzien VF”-nek nevezett rövidebb-hosszabb kamrai tachyarrhythmiai rekurrens *torsades de pointes* VT (185-192). Szemléltették a rövidebb-hosszabb VT-s rohamokat megelőző „késői” („R a TU-n”) VES-eket, a VT-t megelőző sinusritmus alatti rövid-hosszú-rövid RR-szekvenciát, az egyre több kamrai extrasystoléból összeálló, kezdetben nem-tartós (<30 s), majd egyre hosszabb „prefibrillatorikus tachycardiákat”, a később „kaskád-jelenségnek” nevezett fokozatos arrhythmia-eszkalációt. Egyik jól kooperáló betegüknek több mint tíz éven keresztül voltak rekurrens Adams–Stokes-attakjai („tranzien VF-jei”), így alkalom nyílt különböző gyógyszerek (kinin/kinidin, prokainamid, atropin), továbbá a fizikai terhelés és a láz ritmuszavarra kifejtett hatásának vizsgálatára. Megfigyelték, hogy a paroxysmusokat kinidinnel nem lehetett megelőzni, mi több, a „klasszikus” antiarrhythmicum alkalmanként provokálta a ritmuszavart és a cerebrális hipoperfúzió okozta syncopé(ka)t (189). Hatástalannak találták a prokainamidot is (187). *Sidney Schwartz* munkacsoportjának ~25 év alatt publikált tucatnyi nagy jelentőségű, de kevésbé ismert és alig idézett publikációi valójában a *torsades de pointes* VT/VF elektrokardiográfiai és klinikai jellemzőinek részletes, mai ismereteink fényében is nívós leírásai (185-192).

A prágai német egyetemen dolgozó *Zwilling* 1935-ben publikálta híres közleményét, amelyben szívéltelen, digitálissal intoxikált (átmenetileg orális kinidinnel is kezelt) beteg kórtörténetét ismerteti: a múltó eszméletvesztéssel járó „rohamokat „(*Kammerflutter*-, *Kammerflimmeranfalle*) polimorf kamrai tachycardia okozta, a SR alatt regisztrált EKG-kon pedig QT-megnyúlás és „különös bigeminia” látható (5. ábra; 227).



5. ábra Digitaloid (sztrofantin)-intoxikáció és kisadagú kinidinkezelés során jelentkező, rövidebb-hosszabb ideig tartó eszméletvesztést kiváltó paroxysmalis VT-k, amelyeket a szerző (*Zwilling*, 1935)

Kammerflatternnek vagy Flimmeranfällenek nevezett. Neki sikerült először emberben (legalsó EKG-felvétel) és nyúlban intravénás magnéziumszulfáttal a torsades de pointes-típusú VT-t megszüntetni

Zwillinger írta le először, hogy az ilyen típusú kamrai tachyarrhythmia (*torsades de pointes*) magnéziumszulfát ($MgSO_4$) intravénás befecskendezésével megszüntethető. Nagy tekintélyű európai és tengerentúli szívgyógyászok (*Berndt Lüderitz, Ralph Lazzara, Dan Roden*) úgy tudták és írásaikban/előadásaiban hangsúlyozták, hogy az első *torsades de pointes* VT-t Zwillinger publikálta; ez a vélekedés nem felel(t) meg a valóságnak (NB, a tévedésre több kongresszusi hozzászólásban felhívtam a figyelmet), de az nem vonható kétségbe, ő írta le először, hogy a kamrai tachyarrhythmia $MgSO_4$ iv. befecskendezésével prompt megszüntethető (227). Ezen ritmuszavar-entitás észlelésekor (ellenjavallat híján) mind a mai napig az iv. Mg az elsőként választandó gyógyszer, amely egy-két perc alatt (lassan) bevitt 1-2 g-os, 15-25 percenként ismételhető bólusban kioltja, folyamatosan infundálva (2-20 mg/perc) pedig megelőzi a *torsades de pointes* VT-s attackokat, még akkor is, ha a beteg szérummagnézium-koncentrációja normális (42, 55, 59, 64, 68). Az iv. $MgSO_4$ *torsades de pointes* VT-t megelőző/megszüntető tulajdonságára idehaza Kiss és Fazekas figyelt fel a hetvenes évek közepén, amikor különböző gyógyszerek (kinidin, lidoflazin) és mérgek (organofoszfát peszticidek, bárium) indukálta LQTS-ben az iv. Mg frappáns antiarrhythmias/„antitorsades” hatását észlelték (55-57, 119, 120).

Az 1920-1960 közötti időszakban számos „kinidin-syncopéről” számoltak be, a nemritkán myoclonusokkal járó hirtelen tudatvesztést vagy hirtelen halált azonban „toxikus” gyógyszerhatásnak („vagus-irritációra” visszavezethető szív- és/vagy légzésbénulásnak, központi idegrendszeri görcskeltő effektusnak) vagy „genuin” epilepsziának vélték (40, 124). *Wetherbee, Holzman és Brown* 65 kinidinnel kezelt betegéből hatnál lépett „toxikus arrhythmia” (VT) (231). *Thomson* 1956-ban összegyűjtötte az 1947-1954 között közzétett publikációkat, s azt találta, hogy 611 kinidinnel kezelt beteg közül húsz váratlanul/hirtelen halt meg (incidencia 3,3%; 218). Leszögezte: „no final conclusion regarding the cause of sudden death can be made because of the limitations of the reported necropsy material”; mai tudásunk tükrében azonban joggal feltételezzük, hogy a klinikailag jó állapotban lévő betegek hirtelen/váratlan halálát kinidin indukálta kamrai proarrhythmia (VT/VF) okozta (218Thomson, *Circulation*, 1956).

Scott és Sancetta figyelemkeltő kazuisztikája 1950-ben jelent meg a *Circulation*-ben (194). Permanens teljes AV-blokkban (kamrafrekvencia 52/perc) szenvedő 62 éves nőbetegük Adams–Stokes-attackjai erőltetett székeléskor jelentkeztek. Ezt észrevételezve, a szerzők a beteget az EKG-laboratóriumba kísérték, ahol az eszméletvesztés(ek)e)t óvatos rectalis digitális vizsgálattal (RDV) sikerült reprodukálniuk (194). Az RDV-vel ismételhetően provokálható syncopék alatt szokatlan morfológiájú (*impure form of ventricular tachycardia or a coarse ventricular fibrillation*) polimorf paroxysmalis VT-eket regisztráltak. Ezeket az EKG-kat (dolgozatuk 2-4. ábráját) megvizsgáltam, s nem volt nehéz megállapítani, hogy a végbél és a pararectalis régió idegvégződéseinek mechanikai ingerlése (a gerincvelőben aszcendáló viscerovisceralis/rectocardialis reflex közvetítésével) típusos, spontánul abbamaradó *torsades de pointes* VT-(ke)t indukált (194). Idetartozik, hogy a hosszú ideig fennálló excesszív kamrai bradycardia (amelyet leggyakrabban harmadfokú AV-blokk idéz elő), károsítja a sarcolemmalis kationcsatornák vezetőképességét és megnyújtja a kamrai akciót potenciálok időtartamát (APD ↑) Mindent összevetve, az APD/ QT-megnyúlás, a kamrai repolarizáció lassulása és inhomogenitásának fokozódása, valamint az APD-prolongációt mérséklő ionáramok gyengülése (az ún. repolarizációstartalék-csökkenés) növeli a *torsades de pointes* VT fellépésének valószínűségét. A *torsades de pointes* VT egyik leggyakoribb oka kétségtelenül az excesszív bradycardia, de ma már tudjuk, hogy a teljes AV-

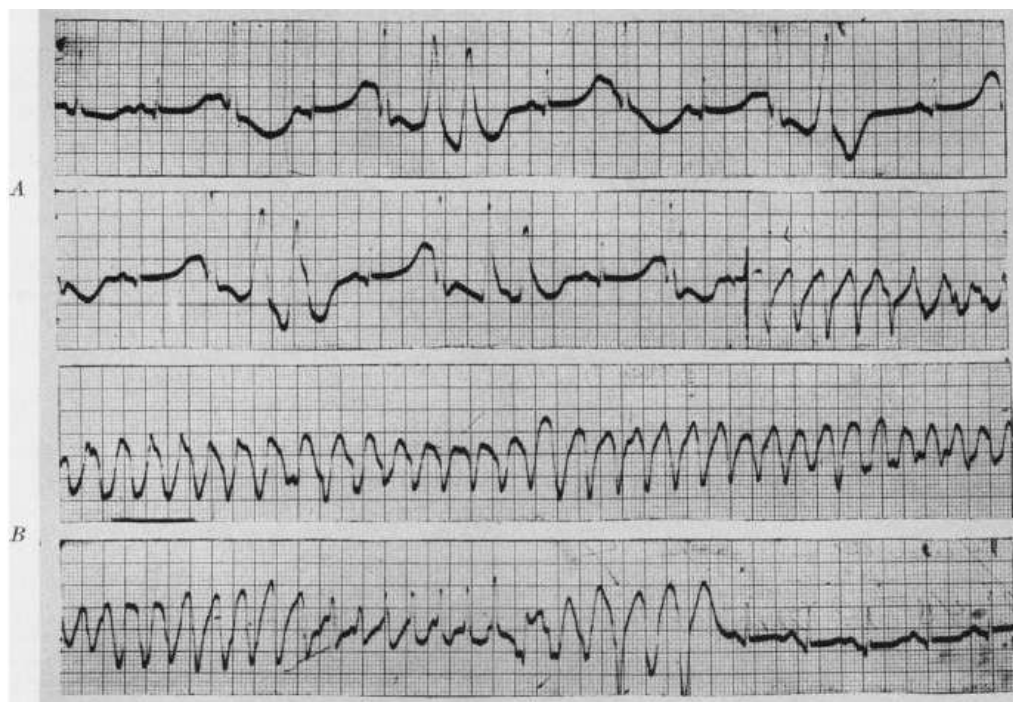
blokkban szenvedő betegek csupán kis részében jelentkezik *torsades de pointes* VT/VF. Ennek oka, hogy a ritmuszavar fellépéséhez (a bradycardia indukálta ún. „szerzett kamrai ioncsatorna-remodelling” kívül) általában örökletes arrhythmiahajlam (rejtett génmutáció) is szükséges (22).

A hatvanas évek legelején a brit *Desmond Julian* ötlete nyomán létrejöttek az első coronariaőrző egységek (CCU = *coronary care units*), ahol a súlyos állapotban lévő (többnyire heveny szívinfarktusos) betegek folyamatos megfigyelésének nélkülözhetetlen része volt a szív működés tartós ellenőrzése, az EKG-monitorozás. A tudatállapot és a szívritmika egyidejű észlelése lehetővé tette annak kétségbevonhatatlan bizonyítását, hogy a kinidin okozta megsédülést (praesyncopét), múltó tudatvesztést (syncopét) vagy arrhythmogen szívhalált nem a gyógyszer központi idegrendszeri („konvulzív/epileptogén”) hatása, hanem polimorf (később *torsades de pointes* VT-nek elnevezett) paroxysmalis kamrai „flutter”/”tranzien VF” okozza, amely a betegek 10-20%-ában valóban végzetes VF-be megy át (47, 53, 195

*

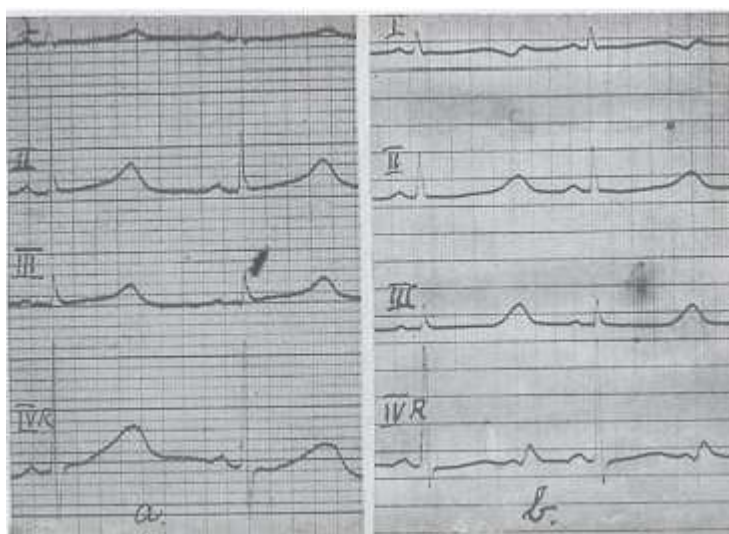
A veleszületett LQTS süketnémasággal társuló formájának első leírása (1856) minden bizonnyal *Friedrich Ludwig Meissner* (1796-1860) német gyermekgyógyász érdeme (150). Egy lipcsei süketnéma-intézetben élő leány kórtörténetét ismertette, akit az igazgató (tolvajlás miatt) osztálytársai előtt keményen megdorgált: a leány hirtelen elsápadt, összeesett és azonnal meghalt. Amikor szüleit tájékoztatták a tragédiáról, kiderült, hogy a leány két bátyja szintén hirtelen halt meg erős rémület, illetve heves dühroham kapcsán. *Morquio* 1901-ben leírt egy nagy uruguay-i családot, amelyben számos testvér fiatal korában „elájult” és meghalt (156). Az idő tájt EKG-felvétel készítésére még nem volt lehetőség, de a Meissnertől leírt süketnéma leány családi anamnézise alapján a *surdocardiac* tünetcsoport (amelyet később norvég szerzők publikációjának megjelenése után *Jervell–Lange–Nielsen* szindrómának neveztek el) fennállása csaknem bizonyosra vehető. *Latham és Munro* 1937-ben öt olyan testvérről számolt be, akik apai ágon vérrokon házasságból születtek: mind az öt süketnéma volt, epilepsziának vélt múltó tudatvesztésektől szenvedtek és egy közülük hirtelen meghalt (124).

Alighanem *Dupler* hívta fel először nyomatékosan és félreérthetetlenül a figyelmet arra 1953-ban, hogy a QT-intervallum meghosszabbodása és a kamrai tachyarrhythmia keletkezése között *közvetlen*, oksági összefüggés van (43). Látszólag egészséges szívvel bíró, gyógyszerrel nem kezelt, elektrolitzavarmentes 53 éves nőbetegének ismételt voltak megsédülést vagy syncopét okozó kamrai tachyarrhythmias rohamai („ventricular tachycardia, a prefibrillatory or flutter-type of ventricular tachycardia, and ventricular fibrillation”), melyeket erőteljes QT-megnyúlás, a „késői systolében, a kamrák vulnerábilis szakában” egyre gyakrabban és kapcsolatosan fellépő VES-ek és rövid-hosszú-rövid RR-szekvencia vezetett be (6. ábra; 43). Mindezek *torsades de pointes* VT/VF-re specifikusan jellemző premonitorikus EKG-eltérések. Útmutató megfigyelése volt, hogy a *torsades de pointes* attackok kiújulását efedrinnel (23 mg három óránként per os) meg tudta előzni, intramuscularis prokainnal vagy kinidinglukonáttal azonban nem (43).



6. ábra Parenteralis kinidinglukonát által indukált rekurrens torsades de pointes ventricularis tachycardia (VT). A Morgagni–Adams–Stokes-szindrómát (tranziens eszméletvesztést) okozó VT-s roham(ok) előtti sinusütésekben hosszú QT(U)-intervallum, a TU-hullám terminális periódusában (az ún. „szupernormális időszakban”) bigemin elrendeződésben vagy kapcsoltan (couplet) jelentkező kamrai extrasystolék, majd spontánul befejeződő torsades de pointes VT-k; a VT-s attackokat a kinidin kihagyása után efedrinszulfát per os adagolásával sikerült megszüntetni (Dupler, 1953)

A congenitalis hosszú-QT-szindrómák modern története 1957-ben kezdődött. *Anton Jervell* (1901-1987) és *Fred Lange-Nielsen* (1919-1989) egy olyan norvég családot írtak le, amelyben az egészséges házaspár hat gyermeke közül négy süketnémán született és nyugalmi EKG-ikon megnyúlt QT(U)-távolság ($\geq 0,5$ sec) volt mérhető (7. ábra; 105).



7. ábra Jervell–Lange-Nielsen szindrómában megfigyelhető nagymértékű QT-megnyúlás. A veleszületett süketnémaságban szenvedő norvég kisfiú (Tormod J.) eszméletvesztései hároméves korában kezdődtek. Az itt bemutatott EKG kilencéves korában, 1953 július 20-án készült; négy hónappal később otthonában hirtelen meghalt. Nyugalomban a natív QT-intervallum 500, lépcsőn futás után 600 msec. A kisfiú szintúgy süketnéma húgait teljes jólét, játék közben érte a „pillanatos” szívhalál, az egyiket négy-, a

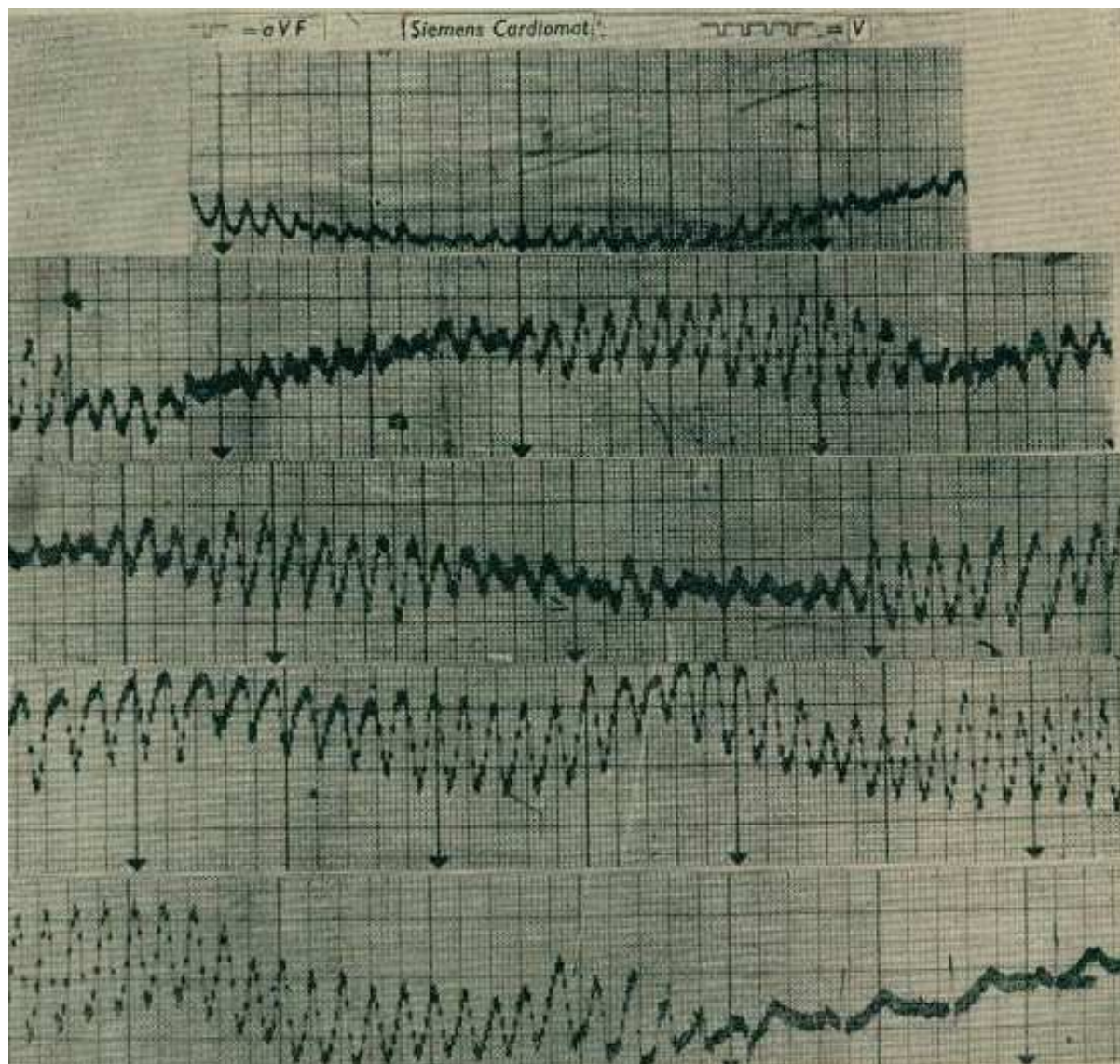
másikat öt éves korában. A fiúgyermeket fel is boncolták, szervi szívbetegségre utaló anatómiai vagy szövettani eltérést azonban nem találtak (Jervell és Lange-Nielsen, 1957)

Mind a négy gyermeknek (egy fiúnak és három leánynak) 3-5 percig tartó, ismétlődő eszméletvesztései (*fainting attacks* = ájulásai) voltak, s közülük három (négy, öt és kilenc éves korában) hirtelen meghalt (105). A legidősebb gyermeket kórházban is észlelték, de QT(U)-megnyúlást magyarázó vérkémiai eltérést vagy belbetegséget (hypokalaemiát, hypocalcaemiát, hypothyreosist, hypoglycaemiát) nem tudtak kimutatni. Farmakoelektrokardiográfiai vizsgálatokat is végeztek: a gyógyszermentes nyugalmi EKG QT-időszakasza (0,5 sec) fizikai terhelés, szubkután adrenalin és per os kinidin hatására meghosszabbodott (0,6 sec), atropin és digitális befecskendezése után rövidült (0,4-0,36). Mivel a syncopék és a hirtelen halál mindegyik gyermeknél kórházon kívül, teljes jólét (játék, gyümölcszedés) alatt jelentkeztek, a szerzők (EKG-dokumentáció híján csupán) feltételezték, hogy a tudatvesztéseket és a hirtelen halált szívmegállás (Stokes–Adams szindróma) okozta. A kilenc éves gyermek elhunytá után kórboncolásra is sor került, a szív azonban makroanatómiailag és mikroszkóposan egyaránt ép volt. A szerzők a familiáris QT(U)-megnyúlás okára és süketnémasággal való (később igazolt genetikai) összefüggésére vonatkozóan magától értődően csupán hipotézisre hagytak: a szívizom veleszületett anyagcserezavarára gondoltak (*most probably we are dealing with a congenital anomaly of the myocardial metabolism with delay of the repolarization phase, caused by some enzymatic deficiency*). Az a tény, hogy a szülők és a hat gyermek közül kettő egészséges volt, arra utalt, hogy a veleszületett hosszú-QT-szindróma neuroszenzoros süketnémasággal járó formája (amelyet később a leírók tiszteletére Jervell–Lange-Nielsen szindrómának neveztek el) autoszómális, recesszív öröklődésű, a betegek rendszerint homozigóták (27, 141, 166). A génmutáció kromoszómális lokalizációja alapján ma már a Jervell–Lange-Nielsen szindróma (JLNS) két típusát különböztetjük meg: JLNS1-ben a génhiba (*KCNQ1/KvLQT1*) a 11. kromoszóma rövid karjának 15. régiójában (11p15) helyezkedik el és a késői egyenirányító káliumáram lassú komponensének (I_{Ks}) funkcióját szabályozó α -fehérje-alegység szerkezetének és működésének károsodását (*loss-of-function* = funkcióvesztését) okozza. A nagyon ritka és többnyire rosszindulatú, már gyermekkorban pillanatos (tachyarrhythmogen) szívhalált okozó JLNS ~90%-a 1-es típusú (27, 166). JLNS2-ben (~10%) a mutáns gén (*KCNE1*) a 21. kromoszóma hosszú karjának 22. régiójában van és az I_{Ks} β (minK)-alegységének funkcióvesztése következtében okoz repolarizáció-lassulást és QT(U)-megnyúlást (27). A génmutáció(k) lokalizációja és kölcsönhatásai tekintetében számos átfedés van a JLNS és a veleszületett/hereditár, QT-megnyúlással járó ioncsatorna-betegségek (channelopathiák) neuroszenzoros süketnémaság nélküli formái között (4, 21, 109, 121, 166). A *KCNE1*-gén mutációja például JLNS2-öt és 5-ös típusú hosszú-QT-szindrómát (LQTS5), a *KCNQ1/KvLQT1*-defektus JLNS1-et és LQTS1-et egyaránt okozhat. Neyroud és mtsai igazolták, hogy a *KvLQT1*-gén nem csupán a szívizomsejtmembránban, hanem a belső fül stria vascularisában is kifejeződik, ezért a normális hallás kialakulásában és az endolymph-homeostasis megőrzésében döntő szerepe van (166).

Cesarino Romano (1924–) genovai gyermekgyógyász professzor a hereditár kórképek (fenilketonuria, cystás fibrosis, veleszületett hypothyreosis, funkcionális és szíveredetű syncopék) klinikai kutatásával foglalkozott. 1963 szeptemberében publikált közleményükben egy három hónapos leánygyermek és két bátyja kórtörténetét ismertették: az ismétlődő és végül hirtelen szívhalált okozó eszméletvesztéseket kezdetben epilepsziának gondolták, Romanónak azonban feltűnt, hogy a gyermekek EKG-ján föltűnően hosszú a QT-intervallum, ezért a múltó tudatvesztéseket és a hirtelen szívhalált VF-fel magyarázták (174). Egy évvel később Owen Conor Ward (1923–) a *Royal Academy of Medicine in Ireland*-ben hasonló

testvérpárról számolt be: leány és bátyja EKG-ján nagymértékben megnyúlt QT-intervallumot észlelt, és mindkét gyermeknek ismétlődő syncopéi voltak (229, 230). A Romano és Ward által leírt gyermekeknek „csak” congenitalis LQTS-e volt veleszületett süketnémaság nélkül. Ezt az autoszomális domináns öröklődésű funkcionális szívbetegséget (amelyről később kiderült, hogy a JLNS-hoz hasonlóan, hereditær sarcolemmalis ioncsatorna-defektus okozza) Romano–Ward-szindrómának (RWS) nevezték el. *Gamstorp, Nilsen és Westling* 1964-ben úgyszintén beszámolt egy congenitalis arrhythmiától sújtott családról, betegeiknek azonban hypokalaemiás periódusai voltak, úgyhogy retrospektíve lehetetlen eldönteni, *concealed/latens* (klinikailag „csendes/néma”, *forme fruste*), de káliumvérszint-csökkenésre manifesztálódó RWS-ről vagy familiáris hypokalaemiás paroxysmalis bénuláshoz társuló kamrai tachyarrhythmiáról volt-e szó (85, 209). A JLNS és a RWS leírása óta csaknem fél évszázad telt el, s kiderült, hogy az RWS (és annak sokféle génmutációra visszavezethető rejtett, normális EKG-fenotípussal járó formái) sokkal gyakoribbak, mint a veleszületett familiáris süketnémasággal járó JLNS (2/a). *Csanády, S. Nagy és Tóth* 1973-ban a szegedi és a váci Süketnéma Intézetben 315 gyermekén végeztek EKG-szűrővizsgálatot, de klasszikus, Adams-Stokes szindrómával járó JLNS-t nem találtak. Öt esetben (köztük két testvérben) bizarr TU-fúziót és QTU-prolongációt észleltek, ami lehetett *forme fruste/concealed* JLNS EKG-jele (31). *Csanády Miklós* és e sorok írója régóta foglalkozik az LQTS veleszületett és szerzett formájával, de JLNS-ről beszámoló hazai közleményről (*Csanády Miklós* szóbeli közlése 2012. január 22-én) nincs tudomásuk (25-29, 126). Jómagam mind ez ideig egy JLNS-s beteget észleltem 1978 nyarán. Az egyágyas kórteremben elkülönített süketnéma fiatal férfi az orvos(ok) kórterembe való belépésére vagy bármilyen más pszichoszociális stresszre azonnal VF-fel reagált, amelyet csaknem százszor sikerült elektromosan defibrillálni. Akkor még implantálható cardioverter-defibrillátor (ICD)-beültetésre Magyarországon nem volt lehetőség, úgyhogy a beteg, tudomásom szerint, hazabocsátása után meghalt.

1962-ben az Országos Kardiológiai Intézet alapító-igazgatója, *Gottsegen György* (1906–1965) és *Török Eszter* (1929–1991) 31 éves nőbeteg kórtörténetét ismertette az *Orvosi Hetilapban* és a *Deutsche Medizinische Wochenschriftben* (89). A fiatal nőnek hét éves kora óta voltak egyre nagyobb gyakorisággal jelentkező, izgalom okozta hyperventilláció és/vagy palpitáció után fellépő Adams–Stokes tudatvesztései. Nem volt süketnéma. *Csanády és Kiss* 1972 magyarul (28), 1973-ban pedig angolul (29) publikált familiáris RWS-es betegéhez hasonlóan *Gottsegen* és *Török* páciense is „paroxysztikus kamraremegéssel” (valójában *torsades de pointes* VT-vel) és tudatvesztéssel „reagált” a kórterembe belépő orvoscsoporthoz (az ún. „uszályvizit”) látványára, s EKG-ján congenitalis LQTS-re jellemző nagy U-hullámok, TU-fúzió és QTU-megnyúlás látszott. Kálium- és kalcium-vérszintje a normális alsó határán volt. A szerzők dokumentálták, hogy az eszméletvesztéseket „paroxysmalis kamraremegés” okozta, amely előbb kamralibegésbe alakult át, majd a sinusritmus spontánul helyreállt (*8. ábra*; 89).



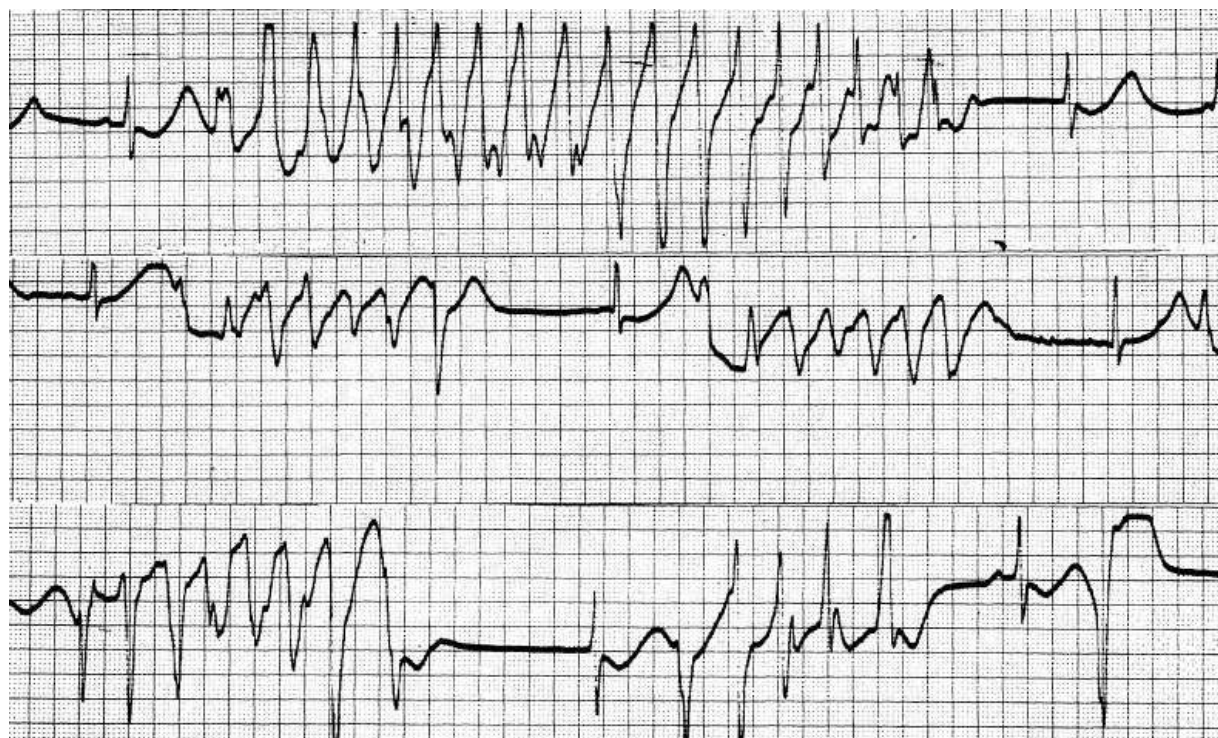
8. ábra A 31 éves, ép hallású nőbetegnek hétéves kora óta voltak egy-két percre tartó eszméletvesztései, amelyeket mindig heves palpitáció és szédülés előzött meg. Az elsőt az váltotta ki, hogy egy ráugró kutyától megijedt. A syncopék mindig valamilyen pszichoszociális stressz vagy fizikai terhelés (rémület, tüszúrás, nehéz székelés, nagyvizit) hatására jelentkeztek, ezért a jeles magyar szerzők a „psychogen kamraremegés, kamralibegés” szakkifejezéseket használták. Sinusritmus során készített nyugalmi EKG-ján nagy U-hullámok, TU-fúzió és kifejezett QTU-megnyúlás (530 msec) látszott. Az ábrán bemutatott, spontánul szűnő *torsades de pointes* kamrai tachycardia is akkor jelentkezett, amikor az uszályvizit ágyához közeledett (Gottsegen és Török, 1962)

A tünetcsoportot tehát Romano és mtsai 1963-ban, Ward 1964-ben, a magyar szerzők után egy-két évvel publikálták, Gottsegen és Török 1962. évi dolgozatának címe, mindmáig találóan, psychogen kamraremegés/*Psychogenes Kammerflimmern* (89). Publikációjuk összefoglalásának utolsó mondatában így fogalmaztak: „Esetünk első a világirodalomban, amely paroxysztikus kamrai fibrillationnak egészséges szívű emberen, emotionális tényezők által való kiváltását igazolja”. Retrospektíve megállapítható, hogy az első *sporadikus*, nem familiáris RWS-es beteg kórtörténetét Gottsegen és Török publikálta 1962-ben. Ugyanebben az évben jelent meg az *Orvosi Hetilap*-ban Bíró, Selmec és Gura kitűnő kazuisztikája: Adams–Stokes tünetcsoportot okozó kamrai tachyarrhythmiáról számoltak be, amely „szívmegállást” okozott (13). Az EKG-n teljes atrioventricularis blokk, brady- és tachycardiás periódusok váltakozása volt megfigyelhető. A polimorf kamrai extrasystolék egyre sűrűbben, „rövidebb-

hosszabb láncokban” jelentkeztek, majd „kamrai lebegésbe, ill. remegésbe” mentek át. Az esetismertetésben közzétett regisztrátumokat mai szemmel megtekintve könnyű fölismerni a teljes pitvar-kamrai blokk talaján fellépő, fokozatosan eszkalálódó, egyre „komplexebb” formában előálló „különleges” (hosszú kapcsolási idővel bíró, „R az U-n”), kamrai extrasystoliát (kaszád-jelenséget) és a kamralebegésnek vagy fibrillációnak vélt *torsades de pointes* VT-s rohamokat (13). Utóbbiak gyakran spontánul abbamaradtak, de amikor a ritmuszavar és az eszméletlenség négy percnél tovább tartott, a szerzők adrenalint adtak intracardialisán, melynek hatására a protrahált tachyarrhythmia megszűnt és a beteg magához tért (13). Még a hazai szakírók által sem idézett, kitűnően dokumentált kazuisztika EKG-i magukért beszélnek.

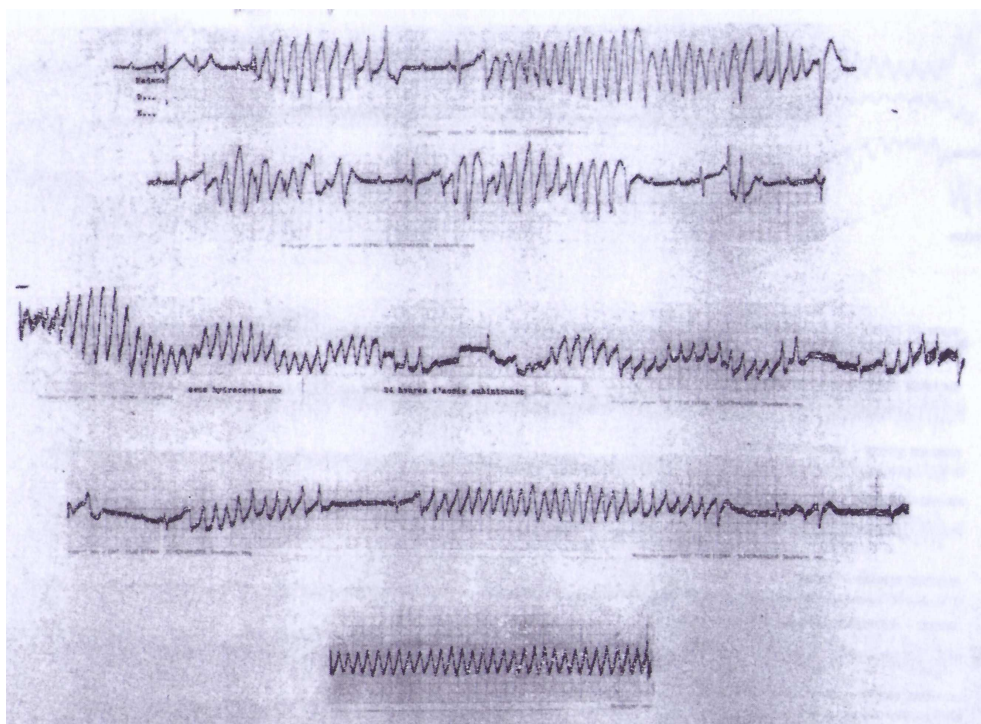
Szintén 1962-ben jelent meg *Rainier-Pope és mtsai* közleménye, amelyben két beteg ismétlődő, kinidin indukálta VT-jéről számoltak be (168). Az életveszélyes kamrai tachyarrhythmias attackok egy részét külső (transthoracalis) elektromos ingerléssel és/vagy szívmasszázsral meg tudták szüntetni: az egyik páciens tizennégy paroxysmus után élve maradt, a másik 90 (!) roham után meghalt (168). A Cape Town-i munkacsoport cikkének érdekessége, hogy a negyedik szerző a szívsebész *Christian N. Barnard* (1922–2001), aki öt évvel később (1968. január 2-án) elvégezte az első sikeres szívátültetést.

A „kinidin-syncopéről” az elmúlt évszázadban temérdek cikk jelent meg, az entitás etiopatogenetikai és klinikai szempontból egyaránt kifogásolhatatlan leírását azonban *Arthur Selzernek és Wesley Wraynek* tulajdonítjuk: már dolgozatuk címében egymás mellett van a *quinidine syncope* és a *paroxysmal ventricular fibrillation* szakfogalom (195). Selzer és Wray nyolc organikus szívbeteg (hétnek mitralis vitiuma, egynek interatrialis sövénydefektusa és pulmonalis hypertensiója volt) kezeltek kinidinnel idült pitvarremegés miatt. A nyolc beteg észlelése során összesen 36 eszméletvesztést figyeltek meg, s ötben a syncope alatt regisztrált EKG-n „paroxysmalis fluttert” vagy „fibrillációt” észleltek, amely spontánul abbamaradt vagy transthoracalis egyenáramú (DC = *direct current*) kardioverzióval meg tudták szüntetni. Valamennyi beteg digitális-terápiában részesült, s kettő (a kinidinnel együtt !) prokainamidot is kapott. A szerzők akkor még nem tudhatták, hogy a digitális és a prokainamid gyógyszer + gyógyszer-interakció következtében növeli a kinidin indukálta kamrai tachyarrhythmia fellépésének valószínűségét. A nyolc páciens közül közül egy meghalt. Selzer és Wray publikációjuk zárórészében így írt: „Thirty-six syncopal attacks occurring in eight patients undergoing quinidine therapy for chronic atrial fibrillation have been observed and in the majority ventricular fibrillation was demonstrated as their cause [...]; the view is expressed that paroxysmal ventricular fibrillation is a common, frequently unrecognized, complication of quinidine therapy and the usual mechanism of sudden quinidine death” (195). A cikk kitűnő EKG-felvételekkel (9. ábra) szemlélteti a kinidin „paradox arrhythmogen”, proarrhythmias (*torsadogen*) hatását és kétségteljesen bizonyítja az Morgagni–Adams–Stokes-rohamok és a *torsades de pointes* VT/VF-es attackok időbeli egybeesését (195).



9. ábra Csak a folyamatos EKG-monitorozás segítségével sikerült kétségbevonhatatlanul bizonyítani, hogy a nemritkán epilepsziás görcsöktől kísért, sokáig központi idegrendszeri eredetűnek vélt ún. „kinidinsyncopét” valójában agyi hipoperfúziót okozó rekurrens torsades de pointes kamrai tachycardiás rohamok okozzák (Selzer és Wray, 1964)

1964-ben és 1966-ban tette közzé elegáns, az EKG-k rendkívül aprólékos leírását nyújtó francia publikációit egy párizsi kardiológus, *Francois Dessertenne* (1917–2006; 37-41). A *torsades de pointes* VT/VF első leírását csaknem mindenki Dessertenne azon híres 1966-os publikációjához köti, amelyben a szerző a *torsades de pointes* patomechanizmusára vonatkozó hipotézisét is felvázolja: feltételezte, hogy a VT-re jellemző abrupt QRS-polaritásváltozás(oka)t két arrhythmogen kamrai ingerképző fókusz egyidejű kisülése és aktivációs frontért folytatott vetélkedése okozza (*La tachycardie ventriculaire a deux foyers opposés variables*; 39). Jelen sorok írójának volt alkalma áttekinteni Dessertenne 1964-ben közzétett cikkeinek ábráit, s megállapíthatta, hogy mindkét dolgozatban több típusos *torsades de pointes* VT-t szemléltető EKG látható (10. ábra; 37, 38).



10. ábra Francois Dessertenne (1917-2006) gazdagon illusztrált publikációjában elsőként írta le a (beavatkozás híján) rendszerint végzetes „valódi” ventricularis fibrilláció (VF) és a tőle akkor még *fibrillation ventriculaire transitoire*-nak nevezett, gyakran orsószerű és általában magától megszűnő *torsades de pointes*-típusú kamrai tachycardia közötti elektrokardiográfiai és klinikai különbségeket. Hangsúlyozta, hogy a „transziens VF” igen gyakran erős kamrai bradycardia, teljes atrioventricularis blokk alatt jelentkezik. Dolgozatában részletesen szólt Gottsegen és Török 1962-ben közzétett kazuisztikájáról (Dessertenne, 1964).

Az entitás első aprólékos leírásának időpontja tehát nem 1966, hanem 1964 (37-41). Dessertenne munkássága nyomán vált egyértelművé, hogy a korábban tranziens/paroxysmalis VF-nek, „pszeudofibrillációnak”, ventricularis *fibflutter*nek, „szívballettnak” tartott kamrai tachyarrhythmia specifikus és különleges (a szokványos ischaemiás/posztinfarktusos VT-től eltérően gyógyítandó) elektrokardiográfiai és klinikai entitás: olyan polimorf VT, amely *kizárólag megnyúlt kamrai repolarizáció*, veleszületett vagy „szerzett” hosszú-QT(U)-szindróma talaján jelentkezik. Kétségtelen, hogy kezdetben (1964) Dessertenne is gyakran, Gallavardinhez hasonlóan, *fibrillation ventriculaire transitoire*-nak nevezte a gyakran spontánul szűnő, furcsa, orsószerű (*fusiforme*) kamrai tachyarrhythmias paroxysmusokat. A rohamok EKG-képe, már említettem, Dessertennet a klasszikus, antik épületek oszlopainak spirális, hajfonatszerű ornamentikájára emlékeztette, ezért vezette be a ma is széles körben használt (disztinktív) *torsades de pointes* szakkifejezést (23, 40, 46).

Alfred Goldsborough Mayer (1868–1922), George Ralph Mines (1886–1914), Walter Edward Garrey (1874–1951) és Sir Thomas Lewis (1881–1945) munkássága nyomán a 20. század első felében beivódott a köztudatba, hogy a kamrai tachyarrhythmia (VES-ek, VT/VF) fellépésének és az elektromos ingerület arrhythmogen körforgásának (*circus motion*; *circus movement*; *reentry*) egyik (elő)feltétele a fizioiogiásnál *rövidebb* effektív refrakter periódus (ERP) és repolarizációs (QT) idő (2, 9, 86, 134, 135, 153). Lewis, a modern experimentális és klinikai kardiológia szülőatyja, az első szívgyógyászati folyóirat (*Heart*, 1909–) alapító főszerkesztője bizonyította, hogy a humán tachycardiák túlnyomó része a depolarizáló elektromos impulzus körforgásán (*reentry*) alapszik (134). [Nem mindenki

tudja, hogy a 20. századi modern magyar szívgyógyászat megteremtője, *vitéz váradi Haynal Imre* (1892–1979) 1927/28-ban egy évet Lewis london intézetében dolgozott és a Heart 1928 augusztus 1-i számában Lewis-zal közös publikációja jelent meg; 136] Az arrhythmogenesis reentry-konceptióját támogatták azok az elektrofiziológiai megfigyelések is, amelyek rámutattak, hogy az ERP-t megnyújtó antiarrhythmias gyógyszerek (kinidin, prokainamid, lidokain, stb.) egyfelől alkalmasak a *circus movement*-tachycardiák megelőzésére és/vagy megszüntetésére, másfelől azonban az ingerületvezetés lassítása és egyirányú blokk(ok) kiváltása révén reentry-t facilitáló elektrofarmakológiai hatásuk is van (67). Másfelől, az is kiderült, hogy a repolarizációs időt (ERP-t) „szelektíven” megnyújtó (a Miles Vaughan Williams klasszifikáció III. osztályába sorolható) antiarrhythmicumoknak is van „paradox arrhythmogen”, *proarrhythmias* hatása: a kamrai akciós potenciálok megnyújtása [a szívizomsejtekből kilépő káliumáramok gátlása (*loss-of-function*) és/vagy az intracelluláris térbe belépő lassú Ca^{2+} - és/vagy Na^{+} -áramok erősségének növelése (*gain-of-function*)] úgy nyújthatja meg a kamrai akciós potenciálok időtartamát [ezek summázata a testfelszíni EKG-n a QT-intervallum], hogy a kamrai arrhythmiahajlam fokozódik: a repolarizáció plató (2.) vagy terminális (3.) szakaszában újabb depolarizációs „tüskék” [korai utódepolarizációk (*early afterdepolarizations* = EADs)] jelentkeznek, s ha erősségük elég nagy ahhoz, hogy elérjék a küszöbpotenciált, a környező kamrai myocardiumra tovaterjedő depolarizáló impulzust, a T-hullám végére vagy (a vele összeolvadó) U-hullámra eső kamrai extrasystolét indukálnak (6, 9, 18, 58, 66, 72, 165). Ha ez folyton-folyvást ismétlődik repetitív, ún. „triggerelt aktivitáson” alapuló polimorf VES/VT jelentkezik. E dolgozatnak nem főadata a *torsades de pointes* VT-t begyújtó EAD-k ioncsatornaszintű keletkezési mechanizmusának taglalása, csupán megemlítjük, hogy a veleszületett vagy „szerzett”, permanens vagy intermittáló LQTS-t okozó APD-megnyúlás és EAD *in situ* emlős- és emberi szíven transzkatéteres monofázisos akcióspotenciál (MAP)- regisztrálással könnyen kimutatható (15, 74, 151, 222). Dessertenne már 1966-ban feltételezte, hogy a *torsades de pointes* során megfigyelhető abrupt QRS-polaritásváltozás oka az, hogy a VT két, egymással vetélkedő (a francia szívgyógyász elgondolása szerint egy jobb és egy bal kamrai) „gócból” indul ki (39). Azóta kiderült, hogy congenitalis/öröklődő vagy „szerzett”/legtöbbször gyógyszer indukálta hosszú-QT-szindrómában nem csupán két gócból indulhatnak ki időelőtt tovaterjedő ingerületi hullámot (VES-t/VT) okozó EAD-k, hanem a szívkamrák *mindazon sejtjeiből*, amelyek repolarizációja túlságosan megnyúlik. Erre magától értődően azok a szívizomsejtek hajlamosak, amelyeknek eredendően (fiziológias körülmények között is) hosszabb az akcióspotenciál-időtartamuk: ilyenek a subendocardialis Purkinje-rostok és a kamrai szívizomzat midmyocardialis rétegében elhelyezkedő Antzelevitch-féle M-sejtek (6, 58). A *torsades de pointes* VT/VF etiopatogenezisével, elektropatológiájával és klinikumával korábbi munkáinkban részletesen foglalkoztunk, ezért ezek taglalásától e helyütt eltekintünk (69, 70-74, 126). Az újabb elektroanatómiai szívtérképező vizsgálati technikák mindenesetre alátámasztották Dessertenne (experimentáció nélküli, pusztán az EKG-k deskriptív elemzése alapján kigondolt) feltételezését, miszerint a „QRS-twisttel” járó *torsades de pointes* VT hátterében a szívkamrák aktivációját vezénylő ektópiás „fókuszok” (egy VT-s rohamon belüli) vetélkedése, a domináns depolarizációs hullámfrontot iniciáló kamrai góc/sejtpopuláció hirtelen bekövetkező tér- és időbeli (spatiotemporalis) megváltozása áll (23, 165, 179). Dessertenne hipotézisét Berndt Lüderitz, Wolfgang Schoels, valamint Nabil El-Sherif munkacsoportjainak izolált és *in situ* sertés- és kutyaszíven végzett kísérletei megerősítették (141, 165, 179). Monofázisos akcióspotenciál-regisztrációra alkalmas kontakt elektródkatéter-technikával nyert eredmények egybehangzóan bizonyítják, hogy a congenitalis vagy szerzett hosszú-QT-szindrómában fellépő *torsades de pointes* VT-t emberben is EAD iniciálja és háromdimenziós intramuralis reentry tartja fenn (102). Dessertenne tisztában volt azzal, hogy

az atípusos, QRS-polaritását a frontális síkban (egy attackon belül is) folyton folyvást változtató, nemritkán fuziformis EKG-morfológiával, jellegzetes kezdettel [„különös bigeminia” („bigeminism particulaire”) → trigeminia – rövid-hosszú-rövid RR-intervallumot után fellépő, kezdetben rövidebb, később tartós (>30 s), „önkioltó” hajlammal) bíró, repetitív paroxysmalis VT/VF aprólékos leírásával és jellemzésével új fejezetet nyitott az elektrokardiográfia történetében: egyik 1966-i cikkének címe *Un chapitre nouveau d'électrocardiographie: les variations progressives de l'amplitude de l'électrocardiogramme* (41; Az elektrokardiográfia új fejezete: az elektrokardiogram amplitúdójának progresszív változása, a szerző fordítása). A nem szerénytelen címadás megalapozottsága még akkor sem vonható kétségbe, ha a jeles francia szívgyógyász nem vette észre, hogy a *torsades de pointes* VT/VF-es attackok közötti időszak(ok)ban észlelhető sinusütések QT(U)-intervalluma jóval hosszabb a normálisnál, ami az elektrokardiográfiai és klinikai entitás *per definitionem* részjelensége.

*

Csanády Miklós (1937–) és Kiss Zoltán (1941–) egy família három, nem süketnéma tagjában észlelték az EKG QT-távolságának autoszómális, dominás öröklődésű megnyúltságát, amelyhez az egyiknél TU-fúzió és sorozatosan ismétlődő, Adams–Stokes attackokat okozó életveszélyes kamrai tachyarrhythmias rohamok (VT/VF) társultak (28, 29). 19 éves nőbetegük „a felvétel előtti napokban Pulsotyl (pholedrinium sulfuricum) cseppeket vett be, utána pár perccel kezdődtek többször ismétlődő, görcsökkel járó eszméletvesztéses rohamai” [...] „feltűnő volt, hogy a T- és U-hullámok helyenként összeolvadnak, és bizarr alakot mutatnak, a QT (QU) távolság megnyúlt. Az EKG vizsgálat után néhány perccel észleltük az első Adams–Stokes-rohamot, melyet halmozott multifokális kamrai extrasystolia vezetett be, és VT, majd VF okozta az eszméletvesztést. Öt nap alatt nagyon sok halmozott kamrai extrasystoliával, kamrai flutterrel, kamrafibrillációval járó rohamot láttunk” – írta Csanády és Kiss 1972-ben (28). Dolgozatukban a *torsades de pointes* terminus technicus nem szerepel, egyik ábrájukon azonban rövid, polimorf, pontfordulással járó VT-s attack látható. A nőbeteg „a legkisebb psychés behatásra kamrafibrillációval válaszolt [...] pl. elég volt az ajtó becsapása, vagy a beteg számára ismeretlen személy megjelenése a kórteremben a kamrafibrilláció megjelenéséhez”. A probandus két bátyja gyermekkorában hirtelen meghalt, a leánygyermekéről négy éves korában készített EKG-n pedig az édesanyjához hasonló QT-intervallum-megnyúlás és a kamrai repolarizáció congenitalis LQTS-ekre jellemző szokatlan eltérései látszottak (29). Csanády évtizedeken keresztül ellenőrizte a szóban forgó (1972-ben publikált) családot, így munkacsoportja később (2003-ban), amikor a szükséges laboratórium módszer már rendelkezésükre állt, elvégezheték az élő családtagok genetikai vizsgálatát (30). Az EKG-morfológia (a T-hullámmal sajátosan összeolvadó U-hullám, QTU-megnyúlás) és a klinikai kép (a Stokes–Adams rohamokat „apró-cseprő izgalmak” is kiváltották) arra utalt, hogy az LQTS 2-es típusáról volt/van szó: a molekuláris genetikai *linkage*-analízis megerősítette e feltételezést, s bizonyította, hogy a késői egyenirányító káliumáram gyors összetevőjének (I_{Kr}) QTU-megnyúlást okozó funkcióvesztését (*loss-of-function*) a KCNH2 (*HERG*) gén 7. axonjának 568. kodonját érintő triptofán-cisztein aminosavcseréhez vezető pontmutáció okozta (30). Wagner és mtsai 1979-ben egy újabb RWS-es családról számoltak be: ép hallású anyában és leányában észleltek visszatérő eszméletvesztést, melyeket veleszületett LQTS talaján fellépő *torsades de pointes* VT-s attackok okoztak (228). Az életveszélyes kamrai tachyarrhythmia sem gyógyszeres kezelésre (propranolol, difenilhidantoin), sem a bal ganglion stallatum lidokain-blokádjára nem reagált (157, 158), felülvezérlő elektromos szívütemző kezelésre (80-90 ütés/min) azonban igen, ezért végletes pacemakerrel ültettek be (20, 206, 228). Szilágyi és mtsai 70 éves LQTS-s nőt beteget észleltek,

akinek 15 éves kora óta voltak ismétlődő, rövid ideig tartó eszméletvesztései. Négy terhessége megszakadt. Egy újabb tudatzavart okozó rosszullét alatt típusos *torsade de pointes* (kaotikus) VT-t regisztráltak: esetüket jóindulatú, „lassú progressziójú” sporadikus Romano–Ward szindrómának minősítették (213). β -adrenerg-receptor-blokkoló kezelés hatására a QT-intervallum rövidült, a syncopék elmaradtak. Többen rámutattak, hogy adrenerg-dependens LQTS-ben (mint amilyen a két leggyakrabban előforduló congenitalis forma, a káliumcsatorna-függővesztés okozta LQTS 1 és LQTS 2) hosszan tartó β -adrenerg-blokkoló kezeléssel ritkítható a syncopét, alkalmasint szív-megállást okozó *torsades de pointes* VT/VF gyakorisága, de teljesen nem szüntethető meg (28, 29, 42, 145, 161). Ha az életet veszélyeztető kamrai tachyarrhythmia β -antiadrenerg kezelés során ismétlődnek és a QT-intervallum hosszú marad, a szívet ellátó bal oldali cervicothoracalis idegdúc-ból (a ganglion stellatumból) eredő szimpatikus idegrostok sebészi vagy endoszkópos átmetszésével (amely az arrhythmogenesisben fontos szerepet betöltő α -adrenerg innervációt is kiiktatja) érhető el QT-rövidülés és arrhythmia-mentesség (145). Az első sikeres bal oldali cervicothoracalis ganglionectomiát antiarrhythmias kezelésre refrakter congenitalis LQTS-ben Moss és McDonald végezte 1971-ben (157). A sebészi vagy endoszkópos bal oldali cervicothoracalis szimpatikus denerváció az implantálható cardioverter-defibrillátor (ICD)-korszakban akkor javasolható, ha a β -adrenerg-receptor-blokkolóval kezelt, ICD-vel bíró betegnek továbbra is vannak syncopéi és viharos (*electrical storm*), nagyon gyakori ICD-intervenciót igénylő VT/VF-jei (42). A szív torakoszkópos sympathectomiáját a közelmúltban már nem csak veseszűletett, hanem a késői egyenirányító káliumáram gyors összetevőjét (I_{Kr}) gátló methadon (opiát-elvonószer) kiváltotta, gyógyszeres kezelésre refrakter „szerzett” LQTS-ben is sikerrel alkalmazták (152). Az LQT3-gén (*SCN5A*) mutációja miatt a repolarizáció platófázisának kialakításában fontos szerepet betöltő lassú, „háttér” Na^+ -csatorna/ionáram *gain-of-function* működészavara áll elő. LQT3-ban tehát az APD-megnyúlást elsősorban a kamrai repolarizáció második, lassú/platófázisának prolongációja okozza, ezért az EKG-n észlelhető QT-hosszabbodás (nem a T-hullám, hanem) az izoelektromos ST-szakasz megnyúlására vezethető vissza; a T-hullámok alakja lényegében véve normális (szemben az LQT1-ben és LQT2-ben észlelhető kiszélesedéssel, hasadtsággal, púp-képződéssel vagy/és TU-fúzióval). LQT3-ban az excesszív QT-megnyúlás és az életveszélyes kamrai tachyarrhythmia (VT/VF) általában bradycardia alatt, nemritkán éjjel, alvás közben jelentkeznek, ezért nem ritka a nocturnalis „pillanatos” szívhalál (27). Bradycardia-/pauza-dependens LQT3-ban a súlyos arrhythmia-események és a VF/szív-megállás gyakoriságát a β -blokkoló-kezelés, érthető módon, sokkal kevésbé vagy egyáltalán nem csökkenti, több szerző (nézetem szerint vitathatóan) mégis úgy vélekedik, hogy ebben a típusban is a β -adrenerg-receptor-blokkoló kezelést kell első lépésben megkísérelni (27). Ha a β -blokkád nem válna be, az APD-t erőteljesen rövidítő mexiletin per os adása kísérlelhető meg (58, 127), s ha ez az antiarrhythmicum is hatástalan, pacemaker-funkcióval bíró ICD-beültetés végzendő (42). Az implantálható antiarrhythmias eszközök alkalmazása (kis)gyermekkorban a kisebb szervméretek és gyors testtömegnövekedés miatt technikailag nehezebb és a hosszú távú terápia is problematikusabb, mint felnőtt(ek)nél (122).

Az utóbbi 15 évben tizenhárom LQTS-t okozó génmutációt sikerült identifikálni, ezek tételes bemutatása e dolgozatnak nem célja; a főbb részletek föllelhetők Csanády és Sepp nemrég publikált könyvfejezeteiben és publikációiban (27, 196-199), valamint Cerrone és Priori friss szemléjében (21). Összegzésképpen megállapítható, hogy LQTS-t nem csupán a repolarizáló (kifelé irányuló) káliumcsatornák funkciósökkenését (loss-of-function) okozó mutációk, hanem a szívizomsejtekbe lassan, a platófázis alatt belépő Na^+ - vagy Ca^{2+} -ionok

mennyiségét növelő, gain-of-function jellegű működészavart okozó ioncsatorna(fehérje)-mutációk is előidézhetik. Utóbbira példa a Timothy-szindróma (LQT8), amelyet az L-típusú lassú Ca^{2+} -csatorna α -fehérje-alegységének szintézisét kódoló, a 12. kromoszóma rövid karján (12p13.3) elhelyezkedő gén (CACNA1c) funkciónyerő mutációja okoz (27). A Timothy-betegség sokszínű szindróma, amelyben az LQTS-en kívül fejlődési rendellenességek (syndactylia, nyitott foramen ovale, pitvari sövényhiány) is megfigyelhetők. A befelé egyenirányító K^{+} -áram (IK1) Kir2.1. fehérjéjét kódoló gén (KCNJ2) funkcióvesztő mutációja okozza az Andersen–Tawil-szindrómát, amely szintén fejlődési rendellenességekkel, periódikus bénulással, QT-megnyúlással és gyakran ún. bidirekcionális VT-vel jár (utóbbira az jellemző, hogy a QRS-komplexus polaritása utétről ütésre megfordul). Az Andersen-szindrómában fellépő bidirekcionális VT oka (a digitálisz-intoxikációhoz vagy a katecholaminerg polimorf VT-hez hasonlóan) késői utódepolarizáció (DAD) és a szívizomsejtek excesszív Ca^{2+} -töltődése (109).

Gussak és mtsai 2000-ben egy újabb, rendszerint monogénesen öröklődő arrhythmia-betegséget (channelopathiát) írtak le, az ún. rövid-QT (<350 ms)-szindrómát (SQTS = short QT syndrome), amely ERP-rövidüléssel valamit kamrai arrhythmiahajlam-növekedéssel jár, és ellenpárjához (az LQTS-hez) hasonlóan, hirtelen/arrhythmogen szívhalált okozhat (92, 167). Az SQTS-nek ma már hat genetikai altípusát ismerjük: az esetek többségében valamelyik repolarizáló K^{+} -áram intenzitásának növekedése (gain-of-function mutációja) idézi elő, de az újabban leírt SQTS6-t az L-típusú lassú Ca^{2+} -csatorna egyik fehérje-alegységét kódoló gén (CACNA2D1) loss-of-function mutációja okozza (215).

*

Kállay és Kerekes 1967-ben a lassú hatóanyag-leadású kinidin (Chinidin DurulesTM) effektivitását és biztonságosságát vizsgálták „krónikus” pitvarfibrillációban ($n = 16$) szenvedőkön (113). Egyik 54 éves ischaemiás szívbetegük a kezelés harmadik napján reggel öt tabletta (1,25 g) kinidint kapott, s ezt követően eszméletlenné, artériás pulzusa tapinthatatlanná vált. Külső szívmasszázzsal és száj a szájba lélegeztetéssel sikerült a páciens újraéleszteni. A szerzőknek a nagyon rövid ideig tartó keringés- és légzésleállás alatt, a cardiopulmonalis reanimáció közben nem sikerült EKG-t elvezetni, de a posztreszuszcitációs felvételen sinusritmus alatt látható furcsa multifokális, polytop kamrai extrasystolia jelezte, hogy az egyszeri nagy adagban bevitt kinidin okozta *torsades de pointes* idézte elő a múltó keringésleállást és tudatvesztést (113). Lényegében ugyanaz történt, mint a korábban már szóba hozott, Boros József által ismertetett esetben (1922): a sinusritmus „sikeres” gyógyszeres visszaállítása után, éjszaka fellépő, végül végzetes „kinidin-syncopét” és hirtelen szívhalált okozó VT-t/VF-et neki sem került EKG-val dokumentálni (14).

Földváry Gyula (1917–1984), aki 1960–1982 között vezette a miskolci Szent Péter kapui kórház belgyógyászati-kardiológiai osztályát, 1972-ben értékes publikációt tett közzé a *Cardiologia Hungarica* első évfolyamának második számában (77). A szerző három bradycardiás és hypokalaemiás (szérumkálium-töménység: 3,07, 3,46, 3,07 mmol/l), „szerzett” LQTS-ben (QT-idő = 0,55-0,8 sec) szenvedő Morgagni–Adams–Stokes-szindrómás beteg kórtörténetét ismertetette. Semmit nem von le a pompás EKG-kal dokumentált közlemény értékéből, hogy az egyik típusos *torsades de pointes* VT-s attackot (l. a 3a. ábrát) a szerző kamralebegésnek nevezte. Észrevételezte, hogy a visszatérő Stokes–Adams attackokat „kamrai hyperdinámia” („paroxysmalis” VT, kamralebegés), s nem excesszív bradycardia okozta (77).

A hazai irodalomban Kenedi István (1908-1977) és Rochlitz Károly (1909–1989) hívták fel az Orvosi Hetilap 1976-i évfolyamában kellő nyomatékkal a figyelmet az akkortájt

leginkább használatos antiarrhythmicumok (prokainamid, kinidin) arrhythmogen/profibrilláns hatására (115). Dolgozatukban a teljesség igénye nélkül hat iv. vagy per os prokainamid [...] és egy per os kinidinkezelés „káros, arrhythmiaát kiváltó hatásáról” számoltak be. A prokainamidot (NovocamidTM) pitvarfibrilláció megszüntetése, sinusritmusba való „átkapcsolása” végett adták. Az EKG-t nagyon gyakran ellenőrizték és megfigyelték, hogy a gyógyszerbevitel után „egyre gyakoribb és hosszabb láncú kamrai tachycardiák” jelentkeztek. Egyik (5.) ábrájukon kinidin indukálta VF-nek tartható *torsades de pointes* VT látható, s az EKG-kon megfigyelhető „különös bigeminia”, repolarizációs alternans és a VT/VF-re visszavezethető hirtelen halálesetek láttán e sorok írója is úgy vélekedik, hogy a malignus vagy végzetes tachyarrhythmiaikat a kamrai repolarizációt megnyújtó prokainamid vagy kinidin okozta (115). Idehaza úttörő publikációjuk tanulságait jövőbe látóan összegezve hangsúlyozták: „tudatosítani kell, hogy az antiarrhythmias gyógyszerek *kardiodepresszív hatásuk miatt veszélyesek* (kiemelés a szerzőktől). Nem szabad erőltetni a pitvar-fibrillatio átkapcsolását igen nagy gyógyszeradagokkal (pl. 2,0 g chinidinnél nagyobb napi adaggal), mert az [...] átkapcsolás a szívizom betegsége miatt aligha tartható fenn. Múló eredményért nem érdemes kockázatot vállalni.” Rámutattak, hogy „nagyfokú óvatosság kell súlyos decompensációban, amikor egyébként is jellemző a legkülönbözőbb arrhythmiaik megjelenése”. Leszögezték azt is, hogy „antiarrhythmias szer *intravénás adásához* (a szerzők kiemelése) EKG ellenőrzés kell és elő kell készíteni a cardiogen shock ellenszereit” (115).

Kenedi és Solti egy 1970-ben a Magyar Belorvosi Archívumban publikált EKG-feladványban 6:1/8:1 arányú atrioventricularis blokk nyomán kialakuló asystoliás periódusok talaján fellépő bradycardia-dependens *torsades de pointes* VT-s rohamokat mutattak be, melyeket „kamralebegéses paroxysmusoknak” neveztek (a *torsades de pointes* szakkifejezést nem használták) és a túl lassú szív működést pacemaker-beültetéssel kiiktatva a kamrai tachyarrhythmias epizódokat sikerült megelőzniük (116).

Solti és Czako a Magyar Belgyógyász Társaság 1982. novemberi XXIX. nagygyűlésén tartott előadásában a szívre ható gyógyszerek (digitaloidok, β -adrenerg-receptor-blokkolók, verapamil, kinidin, amiodaron) arrhythmogen hatásáról szóltak: az utóbbi két gyógyszer adagolása során QT-megnyúlás talaján jelentkező iatrogen kamrai tachyarrhythmiaikat észleltek (203). Tenczer, Littmann és Rohla tömör, lényegre törő esetbemutatása a „kinidin-syncope”-szindróma valamennyi klinikai jellemzőjét számbavette és remek EKG-kal illusztrálta (216).

E sorok írója munkatársával, Kiss Zoltánnal (1941-) a hetvenes évek közepén kezdte behatóan tanulmányozni a kardioaktív gyógyszerek és mérg(ezés)ek okozta ritmuszavarok patomechanizmusát és klinikai jellegzetességeit. Akkortájt hoztak Magyarországon forgalomba antianginás és pitvari antifibrilláns javallattal egy fluorozott lidokainszármazékot, a lidoflazint (CliniumTM), amely a betegek többségében tartós per os kezelés során progrediáló QT(U)_c-megnyúlást idézett elő. A hazai irodalomban elsőként írtuk le a lidoflazin által kiváltott, Morgagni–Stokes–Adams attackokat okozó *torsades de pointes* VT-t (55-57). Szekeres Lászlóval (1921–2012) végzett állatkísérleteinkben igazoltuk, hogy a lidoflazin a pitvarok fibrillációs küszöbét emeli, a kamrai fibrillációs küszöböt azonban csökkenti (azaz a VF-hajlamot növeli), s QTU-megnyúlást, szembetűnő T-hullám-negativitást és „R az U-n” kamrai extrasystolákat okoz (72). Hasonló kazuisztikát publikált egy évvel később Kecskemétről Tímár és Bruncsák (219). Mivel a CliniumTM kamrai arrhythmogen (proarrhythmias) hatásáról beszámoló közlemények száma világszerte gyorsan nőtt, a gyógyszert néhány évvel később kivonták a forgalomból. Az idő tájt a dél-alföldi megyék falvaiban és tanyáin nagyon gyakori volt organofoszfát-típusú, kolinészteráz-bénító peszticidekkel (wofatox, dimetoát, metilparation, triklorfon, malathion, mevinfosz, stb.) megkísérelt vagy befejezett suicidium. Ezeket a kritikus állapotban lévő, „toxikus

szindrómában” lévő (szív- és légzési elégtelenségben, elektrolit- és vérgázeltérésekben szenvedő, nagy adag atropinnal kezelt, gyakorta eszméletlen vagy zavart, mesterséges gépi lélegeztetésre szoruló) mérgezteket a szegedi I. Belgyógyászati Klinika Intenzív Betegellátó Osztályán kezeltük (119, 120): 168 mérgezett közül 134-ben észleltünk extrém QT-megnyúlást és „szerzett” LQTS-re jellemző repolarizációs zavart (ST-T-eltéréseket, promineáló U-hullámot). A folyamatos EKG-monitorozás során feltűnt, hogy a betegek egy része nem acetilkolin-excesszus okozta progresszív bradyarrhythmiában, hanem „hiperdinám” kamrai tachyarrhythmiában (VES/VT/VF) szenvedett, amely nemritkán típusos *torsades de pointes* VT/VF volt (119, 120). Felfigyeltünk (a nemzetközi irodalomban elsőként) arra is, hogy a súlyos heveny mérgezést túlélő betegek körében napokkal-hetekkel az organofoszfát-mérgezés után sem ritka a hirtelen szívhalál, ami annak volt betudható, hogy a kardiotoxikus szerves foszforsavészterek hatására a szívizomban kórszövettani vizsgálattal (Fazekas I. Gyula, 1902–1979) arrhythmiahajlamot fokozó (mikro)fibrotikus gócok alakultak ki és maradtak vissza (119).

A Zárday-tanítvány Kerkovits Gyula (1925–2006), aki 1965-ben vette át világhírű elődjétől a székesfehérvári Bajcsy-Zsilinszky Kórház IV. sz. Belgyógyászati-Kardiológiai Osztályának vezetését, 1974-ben (november 21-24) referátumot tartott a Magyar Belgyógyász Társaság nagygyűlésén. Az előadás anyaga a Magyar Belorvosi Archivum 1975. évi kötetének negyedik szupplementumában közlemény formájában is megjelent (117). Az újdonságok befogadására egész életében fogékony Kerkovits már ekkor rámutatott, hogy a hypokalaemia „talaján keletkező kaotikus kamrai tachycardia kezelése eltér minden más kamrai ritmuszavar therapiájától. A szokásos cardiodepressiv szerek a beteg állapotát súlyosbítják, akár fatális szövödményt okoznak. A tennivaló: elektromos stimulálás vagy annak hiányában a káliumpótlás mellett Isuprel infusio alkalmazása a kamrákon belüli elektromos inhomogenitás megszüntetése érdekében.” A szerző a 10. ábrán típusos kaotikus VT-t mutat be, amely káliumpótlás + izopropil-noradrenalin (IsuprelTM)-terápia hatására előbb „különleges bigeminiává” szelődött, majd visszatért a szabályos sinusritmus is (117). A K-hiány (hypokalaemia) indukálta *torsades de pointes* első hazai leírója tehát Kerkovits volt, aki a ritmuszavar akkor foganatosítható kezelési módozatait is ismertette. Buday, Kerkovits és Sármán 1978-ben kilenc, vízajtókezelés és/vagy másodlagos hyperaldosteronismus okozta hypokalaemia/K⁺-hiány talaján fellépő kamrai tachyarrhythmiás beteget észlelt (16). A Kerkovitstól „kaotikus kamrai tachycardiának” nevezett *torsades de pointes* VT összes beharangozó EKG-jellemzőjét leírták: a QT(U)-megnyúlást, a nagy U-hullámokat, az „R az U-n” típusú, késői és különböző kapcsolási idejű, fokozatosan halmozódó késői kamrai extrasystolákat, az ún. „különleges bigeminiát” (*bigeminisme particulier*) és természetesen magát a *torsades de pointes* VT-s rohamokat is (Buday, Kerkovits, Sármán, 1978). A szöveg, a szakkifejezések (*torsades de pointes*, *twisting spikes*) és az irodalomjegyzék tanulmányozása alapján nyilvánvaló, hogy az első hazai, önálló kardiológiai belosztályt 1952. szeptember 1-én megnyitó Zárday Imre (1902-1968) utódja, Kerkovits, és munkatársai Dessertenne eredeti francia cikkeit is smerték és némelyiket idézték (16, 117).

A LQTS talaján kialakuló *torsades de pointes* VT első hazai összefoglalóját e sorok szerzője és Kiss írta (56). Ebben a tanulmányban, kellő mennyiségű irodalmi adat és saját tapasztalat birtokában már át lehetett tekinteni az új, klinikailag is különálló arrhythmia-entitás nevezéktanát, etiológiáját és patomechanizmusát. Megkülönböztettük a veleszületett és szerzett, valamint a bradycardia- és az adrenerg-dependens LQTS-t, és taglaltuk az arrhythmogenesisre/”torsadfogogenesisre” vonatkozó akkori ismereteket, valamint a terápiás lehetőségeket. A tőlünk már akkor igen gyakran és sikeresen alkalmazott iv. MgSO₄-kezelés az idő tájt még korántsem volt része a *torsades de pointes* VT/VF megszüntetésének és megelőzésének (68, 119, 120); manapság a *torsades de pointes* VT-t begyújtó EAD-képződést

szupprimáló „természetes” Ca^{2+} -antagonista kation (Mg) intravénás bevitele a gyógykezelés legelső, kihagyhatatlan lépése (42, 55, 59, 68, 119, 120). Ha a kaotikus kamrai tachycardia (Kerkovits ajánlása nyomán a hazai kardiológiai irodalomban az eredeti francia szakkifejezés mellett leginkább ez az elnevezés terjedt el) excesszív bradycardia/bradyarrhythmia talaján jelentkezik, a negatív kronotrop és dromotrop Mg iv. bevitelére magától értődően csak ideiglenes transzvenás pacemaker-elektrod felvezetése után, elektroterápiás „védelemben” kerülhet sor (42, 56). Mivel a (sajnos gyakorta iatrogen) *torsades de pointes* VT életveszélyes ritmuszavar, amely az esetek 10-20%-ában VF-be megy át és hirtelen szívhalált okozhat, ilyen beteg láttán kötelező a folyamatos EKG-monitorozás, az elektromos defibrillációs és komplex cardiopulmonalis reanimációs készenlét.

Solti és mtsai 1980-ban két congenitalis (Romano–Ward szindrómás) és tíz „szerzett” LQTS-es, kamrai tachyarrhythmától sújtott betegen végzett intrakardiális szív-elektrofiziológiai vizsgálataik során megállapították, hogy az arrhythmogenesisben fontos szerepe van a QT-intervallumhoz viszonyítva igen rövid kamrai effektív refrakter periódusnak (205). Rámutattak, hogy bradyarrhythmia (sinuscsomó-betegség, teljes pitvar-kamrai blokk) által indukált „szerzett” LQTS talaján is felléphetnek ventricularis tachyarrhythmia és ilyenkor kitüntetett szerepe van a szívütemző-kezelésnek (205, 206).

Érdekes kazuisztikát közölt 1981-ben *Józan, Tarján és Rostás*: pitvarfibrilláló betegük sinusritmusát orális kinidinszulfát-adagolással sikerült helyreállítaniuk, a posztcardioverzós időszakban azonban lidokain és PananginTM intravénás adagolására refrakter, repetitív, egyenáramú elektrosokk-terápiát igénylő kaotikus kamrai tachycardiás rohamokat észleltek (106). Mivel a vérkeringés összeomlását okozó tachyarrhythmia kizárólag sinusritmus alatt észlelték, úgy döntöttek, hogy a jobb kamrába felvezetett szívütemző-elektrodot visszahúzzák a pitvarba és nagy frekvenciájú elektrostimulációval (600/perc) „visszaállították” a pitvarremegést, ami a kamrai ritmuszavar megszűnését eredményezte. Betegük posztcardioverzós *torsades de pointes* VT-jét nyilvánvalóan a kinidin okozta; a pitvarfibrilláció „(re)indukciójával” a bradycardia-dependens LQTS-t és a kaotikus VT-s attackokat tulajdonképpen „természetes úton” felülvezérelték (106). Leleményes megfigyelésüket 27 évvel később *Dan Roden* munkacsoportjának eset-kontroll vizsgálata (n = 123) megerősítette: azt találták, hogy a perzisztáló pitvarremegés – a kamrai irregularitás és a folytonos RR-intervallum-oszcilláció dacára – csökkenti a gyógyszer indukálta LQTS talaján fellépő *torsades de pointes* VT kockázatát (33).

1997-ben a nővér édesanya, *Maryann Anglim* (1949–) és a gyermekneurológus *Walter Allan* (1943–) tollából keserűes széprőzai kisregény jelent meg az Amerikai Egyesült Államokban (Bath, Maine) egy éveken át epilepsziásnak vélt és így kezelt, valójában azonban LQTS-ben szenvedő középiskolás leány, Kara Anglim (Kara Mia) váratlan, VF okozta szívmeállításáról, sikeres cardiopulmonalis újraélesztéséről, a posztreanimációs ideggyógyászati eltérések gyógyulásáról és a beteget mind a mai napig életben tartó cardioverter-defibrillátor (ICD) beültetéséről (5). A szívbemarkoló történet előszavát az LQTS-kutatás kiválósága, *Michael Vincent* professzor (Salt Lake City, Utah) írta, többek között így: „While Kara Mia is a tale of tragedy wrought by the long QT syndrome, it is also a beautiful story of courage, strength, and faith, and the ability of the human spirit to rise above and grow from the challenges and hurdles, which are placed into the lives of many of us.”

*

Ez a dolgozat, *Illés Endre* (1902–1986) sorait ideillesztve, „krétarajz, és nem kemény rézkarc, noha telhetetlenül a rézkarcok pontosságára is törekedtem”. Joggal kifogásolható,

hogy a tanulmányban, a mozaikszerűség és a didaktikus felépítés hiányának érzetét keltve, keverednek a szűkebb értelemben vett (nem mindenki számára érdekes) celluláris szív-elektrofiziológiai, elektrokardiológiai és klinikai részletképek az LQTS és a torsades de pointes VT/VF nemzetközi és hazai orvostörténetének bemutatásával. Egy szívbetegség történetjének átfogó összegzését azonban megkönnyíti és minden bizonnyal tágabb perspektívába is helyezi, ha a szerző nem csupán történeti nézőpontból közelít egy arrhythmia-entitáshoz, hanem felhasználja és közvetíti azokat az elméleti ismereteket és klinikai tapasztalatokat is, amelyeket az elmúlt évtizedekben kutató és gyógyító orvosként összegyűjtött.

IRODALOM

1. ACIERNO LJ: *The history of cardiology*. The Parthenon Publishing Group, London/Casterton/New York 1994; 1-734; (torsade de pointes): 356-357.
2. ACIERNO LJ, WORRELL LT: *George Ralph Mines: victim of self-experimentation ?* Clin Cardiol 2001; 24: 571-572.
- 2/a. ACKERMAN MJ, PRIORI SG, WILLEMS S, BERUL C, BRUGADA R, CALKINS H, GOLLOB M, HAMILTON R, HERSBERGER RE, JUDGE DP, LE MAREC H, MCKENNA WJ, SCHULTZE-BAHR E, SEMSARIAN C, TOWBIN JA, WATKINS H, WILDE A, WOLPERT C, ZIPES DP: *HRS/EHRA Expert Consensus Statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies*. Europace 2011; 13: 1077-1109.
3. AMIN AS, GIUDECESSI JR, TIJSEN AJ, SPANJAART AM, RECKMAN YJ, KLEMENS CA, TANCK MW, KAPPLINGER JD, HOFMAN N, SINER MF, MÜLLER M, WIJNEN WJ, TAN HL, BEZZINA CR, CREEMERS EE, WILDE AAM, ACKERMAN MJ, PINTO YM: *Variants in the 3'untranslated region of the KCNQ1-encoded Kv7.1 potassium channel modify disease severity in patients with type 1 long QT syndrome in an allele-specific manner*. Eur Heart J 2012; 33: 714-723.
4. AMIN AS, TAN HL, WILDE AAM: *Cardiac ion channels in health and disease*. Heart Rhythm 2010; 7: 117-126.
5. ANGLIM M, ALLAN W: *Kara Mia, the story of sudden loss and slow recovery in a teenager with long QT syndrome*. Seahorse Press, Bath/Maine, 1997; 1-86.
6. ANTZELEVITCH C, SICOURI S: *Clinical relevance of cardiac arrhythmias generated by afterdepolarizations. Role of M cells in the generation of U waves, triggered activity and torsades de pointes*. J Am Coll Cardiol 1994; 23: 259-277.
7. BAPTISTA R, SILVA S, DIAS P, MONTEIRO P, FEIO J, PROVIDENCIA LA: *In-hospital prescription of QT-prolonging drugs in a cohort of more than 100,000 patients*. Int J Cardiol 2011; 147: 165-167.
8. BAROLD SS, FAZEKAS T: *Einthoven's first electrocardiogram 100 years ago*. Pacing Clin Electrophysiol 2002; 25: 1792-1793.
9. BATCHVAROV VN, CAMM AJ: *Prolongation of the QT interval and ventricular arrhythmias: some early observations*. Heart Rhythm 2008; 5: 892-894.
10. BAZETT HC: *An analysis of the time-relation of electrocardiograms*. Heart 1918/1920; 7 (4): 353-370 (issued August 27, 1920).
11. BEHR ER, DALAGEORGOU C, CHRISTIANSEN M, SYRRIS P, HUGHES S, TOME ESTEBAN MT, ROWLAND E, JEFFERY S, MCKENNA WJ: *Sudden arrhythmic death syndrome: familial evaluation identifies inheritable heart disease in the majority of families*. Eur Heart J 2008; 29:1670-1680.

12. BEYERBACH DM, KOVACS RJ, DMITRIENKO AA, REBHUN DM, ZIPES DP: *Heart-rate corrected QT interval in men increases during winter months*. Heart Rhythm 2007; 4: 277-281.
13. BÍRÓ L, SELMEC I, GURA LM: *Halmazott Adams-Stokes roham; a „szívmegállás” kezelése*. Orv Hetil 1962; 103: 942-944.
14. BOROS J: *A szív rythmus-zavarainak orvoslása chinidinnel*. Orv. Hetil. 1922; 66: I. rész: 71-73; II. rész: 83-85.
15. BRACHMANN J, SCHERLAG BJ, ROSENSHTRAUKH LV, LAZZARA R: *Bradycardia-dependent triggered activity: relevance to drug-induced multiform ventricular tachycardia*. Circulation 1983; 68: 846-856.
16. BUDAY G, KERKOVITS GY, SÁRMÁN P: *Kaotikus kamrai tachycardia és hyperaldosteronismus*. Cardiol Hung 1978; 7: 83-89.
17. BUTROUS GS, SCHWARTZ PJ (eds): *Clinical aspects of ventricular repolarization*. Farrand Press, London, 1989; 1-473.
18. CAMM AJ, MALIK M, YAP YG: *Acquired long QT syndrome*. Blackwell/Futura, London, 2004; 1-208.
19. CAMPBELL RWF, GARDINER P, AMOS PA, CHADWICK D, JORDAN RS: *Measurement of the QT interval*. Eur Heart J 1985; 6 (Suppl D): 81-83.
20. CARLSON AJ: *On the mechanism of the refractory period in the heart*. Am J Physiol 1907; 18: 71-88.
21. CERRONE M, PRIORI SG: *Genetics of sudden death: focus on inherited channelopathies*. Eur Heart 2011; 32: 2109-2118.
22. CHEVALIER P, SCRIDON A: *Genetic basis for atrio-ventricular block-induced torsades de pointes*. E-journal of the Council for Cardiology Practice 2011; 10 (Nov 4): 2-3.
23. COUMEL P, LECLERCQ JF, DESSERTENNE F: *Torsades de pointes*. In: *Tachycardias. Mechanisms, diagnosis, treatment*. Josephson ME, Wellens HJJ (eds). Lea & Febiger, New York, 1984; 15. fejezet, 325-351.
24. CROW RS, HANNAN PJ, FOLSOM AR: *Prognostic significance of corrected QT and corrected JT interval for incident coronary heart disease in a general population sample stratified by presence or absence of wide QRS complex. The Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study with 13 years of follow-up*. Circulation 2003; 108: 1985-1989.
25. CSANÁDY M: *Familiáris szívbetegségek*. Akadémiai doktori értekezés (MTA/DSc), Szeged/Budapest, 1993.
26. CSANÁDY M: *More on the history of arrhythmia in long QT syndrome*. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 1339 (Letter to the Editor).
27. CSANÁDY M: *A veleszületett ioncsatorna-betegségek és cardiomyopathiák genetikája, valamint azok klinikai vonatkozásai*. In: *Klinikai szív-elektrofiziológia és aritmológia* (szerk Fazekas T, Merkely B, Papp Gy, Tenczer J), Akadémiai Kiadó, Budapest, 2009, 19. fejezet, 585-610.
28. CSANÁDY M, KISS Z: *Az elektrokardiogramm QT-távolságának örökletes megnyúltsága, veleszületett süketség nélkül (Romano–Ward-syndroma)*. Orv Hetil 1972; 113: 2840-2843.
29. CSANÁDY M, KISS Z: *Heritable Q-T prolongation without congenital deafness (Romano–Ward syndrome)*. Chest 1973; 64: 359-362.
30. CSANÁDY M, SEPP R: *A hosszú QT-szindróma a betegágytól a molekuláris genetikai laboratóriumig. Az első magyar eset genetikai analízisének története röviden*. Orv Hetil 2005; 146: 2011-2016.
31. CSANÁDY M, S. NAGY E, TÓTH J: *A Jervell, Lange-Nielsen syndroma irányában végzett szűrővizsgálatunk eredményéről*. Gyermekgyógyászat 1974; 25: 413-415.

32. DARBAR D: *Is it time to develop a „pathogenecity” score to distinguish long QT syndrome causing mutations from „background” genetic noise ?* Heart Rhythm 2009; 6: 1304-1305.
33. DARBAR D, KIMBROUGH J, JAWAID A, MCGRAY R, RITCHIE MD, RODEN DM: *Persistent atrial fibrillation is associated with reduced risk of torsades de pointes in patients with drug-induced long QT syndrome.* J Am Coll Cardiol 2008; 51: 836-842.
34. DAY CP, MCCOMB JM, CAMPBELL RWF: *QT-dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals.* Br Heart J 1990; 63: 625-631.
35. DE BRUYNE MC, HOES AW, KORS JA, HOFMAN A, VAN BEMMEL JH, GROBBEE DE: *Prolonged QT interval predicts cardiac and all-cause mortality in the elderly.* The Rotterdam Study. Eur Heart J 1999; 20: 278-284.
36. DEKKER JM, CROW RS, HANNAN PJ, SCHOUTEN EG, FOLSOM AR: *Heart rate-corrected QT interval prolongation predicts risk of coronary heart disease in black and white middle-aged men and women.* The Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 565-571.
37. DESSERTENNE F: *Considérations sur l'électrocardiogramme de la fibrillation ventriculaire.* Arch Mal Coeur 1964; 57: 1421-1437.
38. DESSERTENNE F: *La fibrillation ventriculaire.* Actual Cardiol Angéiol Int 1964; 13: 235-294.
39. DESSERTENNE F: *La tachycardie ventriculaire a deux foyers opposés variables.* Arch Mal Coeur 1966; 59: 263-272. Angol fordítás: Cardiovasc Drugs Ther 1990; 4: 1171-1176.
40. DESSERTENNE F: *Ordre ou chaos en électrocardiographie.* La Nouv Presse Méd 1973; 2: 1511-1512.
41. DESSERTENNE F, FABIATO A, COUMEL P: *Un chapitre nouveau d'électrocardiographie: les variations progressives de l'amplitude de l'électrocardiogramme.* Actual Cardiol Angéiol Int 1966; 15: 241-258. Angolul: Dessertenne F, Fabiato A, Coumel P: *A new chapter of electrocardiography: the progressive variations in the amplitude of the electrocardiogram.* Cardiovasc Drugs Ther 1991; 5: 171-190.
42. DREW BJ, ACKERMAN MJ, FUNK M, GIBLER WB, KLIGFIELD P, MENON V, PHILIPPIDES GJ, RODEN DM, ZAREBA W: *Prevention of torsade de pointes in hospital settings. A scientific statement from the American Heart Association (AHA) and the American College of Cardiology Foundation (ACCF).* Circulation 2010; 121: 1047-1060.
43. DUPLER DA: *Ventricular arrhythmias and Stokes–Adams syndrome: report of a case.* Circulation 1953; 7: 585-590.
44. DUFENDACH KA, HORNER JM, CANNON BC, ACKERMAN MJ: *Congenital type 1 long QT syndrome unmasked by a highly caffeinated energy drink.* Heart Rhythm 2012; 9: 285-288.
45. ESCAMILLE RF: *Report of a case of paroxysmal ventricular fibrillation in relation to quinidine therapy.* Am Heart J 1933; 8: 850-857.
46. FABIATO A, COUMEL P: *Torsades de pointes, a quarter of a century later: a tribute to Dr. F. Dessertenne.* Cardiovasc Drugs Ther 1991; 5: 167-170.
47. FAZEKAS T: *Kinidin-syncope „torsades de pointes” kamrai tachycardiával.* In: Klinikai betegbemutatók. Válogatott fejezetek a belgyógyászatból (szerk Varró V, Fazekas T), Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1989; 7-34.
48. FAZEKAS T: *Az antiaritmiás gyógyszerek proaritmiás hatása.* Magy Belorv Arch 1990; 43: 251-257.
49. FAZEKAS T: *Az antiarrhythmias gyógyszerek klinikai alkalmazásának biztonsága. Antiarrhythmias és proarrhythmias gyógyszerhatások.* Akadémiai doktori értekezés (MTA/DSc), Szeged/Budapest, 2001.

50. FAZEKAS T: *A hypothermia diagnosztikája és kezelése*. Orvostovábbk Szle 2006; 13: 112-115.
51. FAZEKAS T: *A pitvarremegés áttekintő története*. Orvostört Közl 2007; 200-201: 37-68.
52. FAZEKAS T: *A magyar „szíveskönyvek” kiadástörténete*. Cardiol Hung 2008; 38: 200-207.
53. FAZEKAS T: *Ritmuszavarok*. In: A kardiológia áttekintő története (szerk Lozsádi K, Czuriga I), Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2009; 195-234.
54. FAZEKAS T, CARLSSON L, SCHERLAG BJ, MABO P, POTY H, PALMER M, PATTERSON E, BERLIN KD, GARRISON GL, LAZZARA R: *Electrophysiological and inotropic characterization of a novel Class III antiarrhythmic agent, GLG-V-13, in the mammalian heart*. J Cardiovasc Pharmacol 1996; 28: 182-191.
55. FAZEKAS T, KISS Z: *Adams-Stokes szindrómával járó paroxysmalis kamrai tachycardia Clinium kezelés közben*. Orv Hetil 1977; 118: 1051-1053. Németül: Mit Adams-Stokesschem Syndrom einhergehende paroxysmale Kammertachykardie während einer Clinium-Behandlung. Z Kardiol 1977; 66: 443-446.
56. FAZEKAS T, KISS Z: *Kamrai tachycardia „torsades de pointe” jelenséggel*. Magy Belorv Arch 1979; 32: 199-204.
57. FAZEKAS T, KISS Z: *Torsade de pointes ventricular tachycardia associated with lidoflazine therapy*. Eur Heart J 1984; 5: 343 (Letter to the Editor).
58. FAZEKAS T, KRASSÓI I, LENGYEL CS, VARRÓ A, PAPP JGY: *Suppression of erythromycin-induced early afterdepolarizations and torsade de pointes ventricular tachycardia by mexiletine*. Pacing Clin Electrophysiol 1998; 21: 147-150.
59. FAZEKAS T, LISZKAI G: *Az intravénás magnéziumszulfát hatása a kinidin kamrai proarrhythmias aktivitására pitvarfibrillációban*. Magy Belorv Arch 2000; 53: 372-380.
60. FAZEKAS T, LISZKAI G: *Bradycardia-dependens, teljes atrioventricularis blokk talaján fellépő „torsade de pointes” kamrai tachycardia*. Magy Belorv Arch 2000; 53: 233-238.
61. FAZEKAS T, LISZKAI G: *Az antiarrhythmias farmakoterápia alapelvei az ezredfordulón*. Orv Hetil 1999; 140: 2851-2859.
62. FAZEKAS T, LISZKAI G: *Ventricular proarrhythmias induced by antiarrhythmic drugs, non-cardiovascular agents, and implantable antiarrhythmia devices*. Prog Biomed Res 2001; 5: 391-396.
63. FAZEKAS T, LISZKAI G: *Antiarrhythmias és nem-szívérrendszerei gyógyszerek, valamint beültethető cardioverter-defibrillátorok által előidézett klinikai proarrhythmias*. Orv Hetil 2002; 143: 61-69;
64. FAZEKAS T, LISZKAI G: *Kombinált kálium + magnézium-terápia cardiovascularis kórképekben*. Cardio Hung 2002; 32: 154-160.
65. FAZEKAS T, LISZKAI G: *A klinikai elektrokardiológia kezdete és fejlődése*. Orv Hetil 2004; 145: 1769-1773.
66. FAZEKAS T, LISZKAI G: *Az EKG QT-időszakaszát megnyújtó nem antiarrhythmias gyógyszerek ritmuszavarkeltő (torsadogen) hatása*. Orv Hetil 2005; 146: 451-460.
67. FAZEKAS T, SCHERLAG BJ, MABO P, PATTERSON E, LAZZARA R: *Facilitation of reentry by lidocaine in canine myocardial infarction*. Am Heart J 1994; 127: 345-352.
68. FAZEKAS T, SCHERLAG BJ, VOS M, WELLENS HJJ, LAZZARA R: *Magnesium and the heart: antiarrhythmic therapy with magnesium*. Clin Cardiol 1993; 16: 768-774.
69. FAZEKAS T, SMEETS JLRM, WELLENS HJJ: *Az antiaritmiás gyógyszerek aritmogén hatása. A proaritmiák korszerű klinikai szemlélete*. Orv Hetil 1991; 132: 2243-2248.
70. FAZEKAS T, SOLTÍ F: *A szerzett hosszú QT-szindróma és a torsades de pointes kamrai tachycardia*. In: Klinikai szív-elektrofiziológia és aritmológia (szerk Fazekas T, Papp Gy, Tenczer J), Akadémiai Kiadó, Budapest, 1999; 17. fejezet, 387-417.

71. FAZEKAS T, SZABÓ B, SCHERLAG BJ: *A hosszú QT/QTU-szindróma és a „torsades de pointes” kamrai tachycardia*. Orvostudomány 1993; 68: 99-111.
72. FAZEKAS T, SZEKERES L: *Analysis of the proarrhythmic action of lidoflazine (Clinium)*. Acta Physiol Hung 1990; 75: 229-236.
73. FAZEKAS T, SZIVÁSSY Z, CARLSSON L, BERLIN KD, SCHERLAG BJ, PATTERSON BJ, LAZZARA R: *Comparison of the proarrhythmic effect of GLG-V-13, a novel Class III antiarrhythmic compound, in two rabbit models of torsades de pointes ventricular tachycardia*. Ann Noninvasive Electrocardiol 1997; 2: 33-39.
74. FAZEKAS T, VOS AM, VAN DER ZANDE J, LEUNISSEN JDM, LISZKAI G, WELLENS HJJ: *Az interventricularis repolarizációs diszperzió-növekedés szerepe az ibutilid által előidézett monomorf és torsades de pointes kamrai tachycardia kialakulásában*. Cardiol Hung 1999; 28: 159-168.
75. FISH JM, DI DIEGO JM, NESTERENKO V, ANTZELEVITCH C: *Epicardial activation of left ventricular wall prolong QT interval and transmural dispersion of repolarization. Implications for biventricular pacing*. Circulation 2004; 109: 2136-2142.
76. FONTANA F: *De irritabilitatis legibus nunc primum sancitis et de spiritum animalium in movendis musculis inefficacia*. Lucca: I. Riccomini, 1767.
77. FÖLDVÁRY GY: *Szokatlanul hosszú Q–T és óriási negatív T-hullám Morgagni–Adams–Stokes szindrómában*. Cardiol Hung 1972; 1 (2): 33-39.
78. FREUDENBERGER J: *Über Conchinin und seine therapeutische Verwendung*. Dtsch Arch für Klin Med 1880; 26: 577-579.
79. FREY W: *Ueber Vorhofflimmern beim Menschen und seine Beseitigung durch Chinidin*. Berl Klin Wschr 1918; 55: I. 417-419; II. 450-452.
80. FREY W: *Weitere Erfahrungen mit Chinidin bei absoluter Herzunregelmässigkeit*. Berl Klin Wschr 1918; 55: 849-853.
81. FRIDERICIA LS: *Die Systolendauer im Elektrokardiogramm bei normalen Menschen und bei Herzkranken*. Acta Med Scand 1920; 53: 469-486.
82. FYE WB: *Ventricular fibrillation and defibrillation: historical perspectives with emphasis on the contributions of John MacWilliam, Carl Wiggers, and William Kouwenhoven*. Circulation 1985; 71: 858-865.
83. GALLAVARDIN LB: *Extra-systolie ventriculaire à paroxysmes tachycardiques prolongés*. Arch Mal Coeur 1922; 15: 298-312.
84. GALLAVARDIN LB, BÉRARD A: *Un cas de fibrillation ventriculaire au cours des accidents syncopaux du Stokes–Adams*. Arch Mal Coeur 1924; 17 (Jan): 18-20.
85. GAMSTORP I, NILSEN R, WESTLING H: *Congenital cardiac arrhythmia*. Lancet 1964; 2: 965.
86. GARREY WE: *The nature of fibrillatory contraction of the heart: its relation to tissue mass and form*. Am J Physiol 1914; 33: 397-414.
87. GÁBOR GY, TÖRÖK E: *Az „elektromos systole” (Q–T távolság) megnyúlása egyes labilis hypertonia fajtákban*. Magy Belorv Arch 1958; 11: 24-28.
88. GOLDENBERG I, MATHEW J, MOSS AJ, MCNITT S, PETERSON DR, ZAREBA W, BENHORIN J, ZHANG L, VINCENT GM, ANDREWS ML, ROBINSON JL, MORRAY B: *Corrected QT variability in serial electrocardiograms in long QT syndrome. The importance of the maximum corrected QT for risk stratification*. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 1047-1052.
- 88/a. GORGELS APM: *Ventricular impulse formation and the influence of digitalis intoxication*. PhD-tézis, Limburg Egyetem, Maastricht, Hollandia, 1985; 1–123.
89. GOTTSEGEN GY, TÖRÖK E: *Psychogen kamraremegés*. Orv Hetil 1962; 103: 2361-2365. Németül: Psychogenes Kammerflimmern. Dtsch Med Wschr 1962; 87: 2247-2250.

90. GOUAUX JL, ASHMAN R: *Auricular fibrillation with aberration simulating ventricular paroxysmal tachycardia*. Am Heart J 1947; 34: 366-373.
91. GOWDA RM, SARDANA NK, KHAN IA: *Firsts in cardiology: milestones and vital discoveries*. Int J Cardiol 2006; 111: 457-460.
92. GUSSAK I, BRUGADA P, BRUGADA J, WRIGHT RS, KOPECKY SL, CHAITMAN BR, BJERREGAARD P: *Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome ?* Cardiology 2000; 94: 99-102.
93. HAIGNEY MCP, ALAM S, TEBO S, MARHEFKA G, ELKASHEF A, KAHN R, CHIANG CN, VOCCI F, CANTILENA L: *Intravenous cocaine and QT variability*. J Cardiovasc Electrophysiol 2006; 17: 610-616.
94. HARBISON J, NEWTON JL, SEIFER C, KENNY RA: *Stokes Adams attacks and cardiovascular syncope*. Lancet 2002; 359: 158-160.
95. HINTENSEER M, THOMSEN MB, BECKMANN BM, PFEUFER A, SCHIMPF R, WICHMANN HE, STEINBECK G, VOS MA, KAAB S: *Beat-to-beat variability of QT intervals is increased in patients with drug-induced long-QT syndrome: a case control pilot study*. Eur Heart J 2008; 29: 185-190.
96. HOBBS JB, PETERSON DR, MOSS AJ, MCNITT S, ZAREBA W, GOLDENBERG I, QI M, ROBINSON JL, SAUER AJ, ACKERMAN MJ, BENHORIN J, KAUFMAN ES, LOCATI EH, NAPOLITANO C, PRIORI SG, TOWBIN JA, VINCENT GM, ZHANG L: *Risk of aborted cardiac arrest or sudden cardiac death during adolescence in the long-QT syndrome*. JAMA 2006; 296: 1249-1254.
97. HOFF HE: *The history of the refractory period: a neglected contribution of Felice Fontana*. Yale J Biol Med 1942; 14: 635-672.
98. HOFFMANN A: *Fibrillation of the ventricles at the end of an attack of paroxysmal tachycardia in man*. Heart 1911/1912; 3-4 (issued February 8, 1912): 213-218.
99. HONDEGHEM LM: *Thorough QT/QTc not so thorough: removes torsadogenic predictors from the T-wave, incriminates safe drugs, and misses profibrillatory drugs*. J Cardiovasc Electrophysiol 2006; 17: 337-340.
100. HONDEGHEM LM: *QT prolongation is an unreliable predictor of ventricular arrhythmia*. Heart Rhythm 2008; 5: 1210-1212.
101. HONDEGHEM LM, SNYDERS DJ: *Class III antiarrhythmic agents have a lot of potential but a long way to go. Reduced effectiveness and dangers of reverse use dependence*. Circulation 1990; 81: 686-690.
102. JACKMAN WM, FRIDAY KJ, ANDERSON JL, ALIOT EM, CLARK M, LAZZARA R: *The long QT syndromes: a critical review, new clinical observations and a unifying hypothesis*. Prog Cardiovasc Dis 1988; 31: 115-172.
103. JACOBY D, MCKENNA WJ: *Genetics of inherited cardiomyopathy*. Eur Heart J 2012; 33: 296-304.
104. JANSE MJ: *A brief history of sudden cardiac death and its therapy*. Pharmacol Therap 2003; 100: 89-99.
105. JERVELL A, LANGE-NIELSEN F: *Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death*. Am Heart J 1957; 54: 59-68.
106. JÓZAN M, TARJÁN J, ROSTÁS L: *Ismétlődő kaotikus kamrai tachycardia megszüntetése mesterségesen előidézett pitvarfibrillációval*. Magy Belorv Arch 1981; 34: 35-38.
107. JÓZSA L: *Cardiovascularis betegségek a Bibliában*. Orv Hetil 1992; 133: 1769-1770.
108. KANNANKERIL PJ, NORRIS KJ, CARTER S, RODEN DM: *Factors affecting the degree of QT prolongation with drug challenge in a large cohort of normal volunteers*. Heart Rhythm 2011; 8: 1530-1534.

109. KANNANKERIL PJ, RODEN DM, FISH FA: Suppression of bidirectional ventricular tachycardia and unmasking of prolonged QT interval with verapamil in Andersen's syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15: 119.
110. KAPPLINGER JD, TESTER DJ, SALISBURY BA, CARR JL, HARRIS-KERR C, POLLEVICK GD, WILDE AAM, ACKERMAN MJ: *Spectrum and prevalence of mutations from the first 2,500 consecutive unrelated patients referred for the FAMILION long QT syndrome genetic test*. *Heart Rhythm* 2009; 6: 1297-1303.
111. KATZ AM: Carl J. Wiggers and the foundation of modern cardiology. *Dial Cardiovasc Med* 2004; 9: 45-47.
112. KATZ AM, KATZ PB: *Diseases of the heart in the works of Hippocrates*. *Br Heart J* 1962; 24: 257-264 (cikkreferátum, anon: *Orv Hetil* 1962; 103: 2041-2045).
113. KÁLLAY K, KERÉKES G: *Kezelés tartós hatású chinidinnel*. *Magy Belorv Arch* 1967; 20: 40-48.
114. KEATING M, ATKINSON D, DUNN C, TIMOTHY K, VINCENT GM, LEPPERT M: *Linkage of a cardiac arrhythmia, the long QT syndrome, and the Harvey ras-1 gene*. *Science* 1991; 252: 704-706.
115. KENEDI I, ROCHLITZ K: *Antiarrhythmias gyógyszerek arrhythmogen hatása*. *Orv Hetil* 1976; 117: 2548-2551.
116. KENEDI I, SOLTI F: *EKG-feladvány*. *Magy Belorv Arch* 1970; 23: 223-224.
117. KERKOVITS GY: *A szív ritmuszavarainak gyógyszeres kezelése*. *Magy Belorv Arch* 1975; 28 (Suppl 4): 82-97.
118. KERR WMJ, BENDER WML: *Paroxysmal ventricular fibrillation with cardiac recovery in a case of auricular fibrillation and complete heart-block while under quinidine sulphate therapy*. *Heart* 1922; 9: 269-281.
119. KISS Z, FAZEKAS T: *Szívritmus- és repolarizációs zavarok szerves foszforsavészter mérgezésekben*. *Orv Hetil* 1978; 119: 1905-1907. Angolul: *Arrhythmias in organophosphate poisonings*. *Acta Cardiol* 1979; 34: 323-330.
120. KISS Z, FAZEKAS T: *Organophosphates and torsade de pointes ventricular tachycardia*. *J Roy Soc Med* 1983; 76: 984-985.
121. KOPPER L, MARCSEK Z, KOVALSZKY I (szerk): *Molekuláris medicina*. Medicina Könyvkiadó Rt, Budapest, 1997; 5-374.
122. KÖRNYEI L, SZATMÁRI A: *Gyermekszív-elektrofiziológia és aritmológia*. In: *Klinikai szív-elektrofiziológia és aritmológia*. (szerk Fazekas T, Merkely B, Papp Gy, Tenczer J), Akadémiai Kiadó, Budapest, 2009, 20. fejezet, 611-672.
123. KUO CS, MUNAKATA K, REDDY CP, SURAWICZ B: *Characteristics and possible mechanisms of ventricular arrhythmias dependent on the dispersion of action potential duration*. *Circulation* 1983; 67: 1356-1367.
124. LATHAM AD, MUNRO TA: *Familial myoclonus epilepsy associated with deaf-mutism in a family showing other psychobiological abnormalities*. *Ann Eugen Lond* 1937; 8: 166-175.
125. LEHMANN MH, SUZUKI F, FROMM BS, FRANKOVICH D, ELKO P, STEINMAN RT, FRESARD J, BAGA JJ, TAGGART T: *T wave „humps” as a potential electrocardiographic marker of the long QT syndrome*. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 746-754.
126. LENGYEL CS, FAZEKAS T: *A szerzett hosszú-QT-szindróma és a torsades de pointes kamrai tachycardia*. In: *Klinikai szív-elektrofiziológia és aritmológia* (szerk Fazekas T, Merkely B, Papp Gy, Tenczer J), Akadémiai Kiadó, Budapest, 2., átdolgozott kiadás, 2009; 21. fejezet, 673-724.

127. LENGYEL CS, VÁRKONYI T, BODA K, FAZEKAS T: *A QT-szakasz-diszperzió növekedése cukorbetegségben.* Orv Hetil 1997; 138: 337-341.
128. LENGYEL CS, VÁRKONYI T, FAZEKAS T: *Erythromycin által előidézett „torsades de pointes” kamrai tachycardia.* Orv Hetil 1997; 138: 1003-1006.
129. LEPESCHKIN E, SURAWICZ B: *The measurement of the Q-T interval of the electrocardiogram.* Circulation 1952; 6: 378-388.
130. LEVINE SA, MATTON M: *Observations on a case of Adams-Stokes syndrome, showing ventricular fibrillation and asystole lasting five minutes, with recovery following intracardiac injection of adrenalin.* Heart 1925; 12 (issued March 22, 1926): 271-279.
131. LEVY RL: *Clinical studies of quinidin. IV. The clinical toxicology of quinidin.* JAMA 1922; 79: 1108-1113.
132. LEWALTER T, LÜDERITZ B: *Historical milestones of electrical signal recordings and analysis.* In: Contemporary cardiology. Cardiac repolarization: bridging basic and clinical science (eds Gussak I, Antzelevitch C, Hammill SC, Shen WK, Bjerregaard P). Humana Press Inc, Totowa, NJ, 2003; 7-21.
133. LEWIS T: *The experimental production of paroxysmal tachycardia and the effects of ligation of the coronary arteries.* Heart 1909; 1 (issued Nov 1): 98-137.
134. LEWIS T: *Lectures on the heart.* Paul B Hoeber, New York, 1915.
135. LEWIS T, DRURY AN: *Revised views of the refractory period, in relation to drugs reputed to prolong it, and in relation to circus movement.* Heart 1926; 13: 95-100.
136. LEWIS T, HAYNAL I: *Observations relating to the tone of the minute vessels of the human skin; with remarks upon and illustrations of measurement of pressure within these vessels.* Heart 1927/29; 14 (No. 3, issued August 1, 1928): 177-194.
137. LISZKAI G, FAZEKAS T: *Tranziens cereбрalis ischaemiás attack képében jelentkező kinidin-syncope.* Orv Hetil 1998; 139: 1425-1428.
138. LŐRINCZ I: *T-hulláms-alternáns. A QT-diszperzió.* In: Klinikai szív-elektrofiziológia és aritmológia (szerk Fazekas T, Merkely B, Papp Gy, Tenczer J). Akadémiai Kiadó, Budapest, 2009, 2. bővített, átdolgozott kiadás, 171-205.
139. LUPOGLAZOFF JM, DENJOY I, BERTHET M, NEYROUD N, DEMAY L, RICHARD P, HAINQUE B, VAKSMANN G, KLUG D, LEENHARDT A, MAILLARD G, COUMEL P, GUICHENEY P: *Notched T waves on Holter recordings enhance detection of patients with LQT2 (HERG) mutations.* Circulation 2001; 103: 1095-1101.
140. LÜDERITZ B: *History of the disorders of cardiac rhythm.* Futura Publishing Co, Armonk/New York, 3. kiadás, 2002; 1-277.
141. LÜDERITZ B, LEWALTER T: *Repolarization: historical perspectives.* In: Myocardial repolarization. From gene to bedside. (eds Oto A, Breithardt G). Futura Publishing Co, Armonk/NY, 2001; 3-20.
142. MACCLUER JW, TIMOTHY KW: *ECG T-wave patterns in genetically distinct forms of the hereditary long QT syndrome.* Circulation 1995; 92: 2929-2934.
143. MACWILLIAM JA: *Fibrillar contraction of the heart.* J Physiol (London) 1887; 8: 296-310.
144. MACWILLIAM JA: *Application of physiology to medicine. Ventricular fibrillation and sudden death.* Br Med J 1923; 2: 215-219.
145. Malfatto G, ROSEN MR, FORESTI A, SCHWARTZ PJ: *Idiopathic long QT syndrome exacerbated by beta-adrenergic blockade and responsive to left cardiac sympathetic denervation: implications regarding electrophysiologic substrate and adrenergic modulation.* J Cardiovasc Electrophysiol 1992; 3: 295-305.
146. MALIK M: *The imprecision in heart rate correction may lead to artificial observations of drug induced QT interval changes.* Pacing Clin Electrophysiol 2002; 25: 209-216.

147. MALIK M, BATCHVAROV V: *QT dispersion* (Clinical approaches to tachyarrhythmias kismonográfia-sorozat). Futura Publishing Co, Armonk/New York, Vol 12, 2000; 1-140.
148. MAREY EJ: *Des excitations électriques du coeur*. Physiologie expérimentale. Travaux du Laboratoire de Marey. G. Masson, Párizs, 1876; 2: 63-86.
149. MARTIN CA, MATTHEWS GDK, HUANG CLH: *Sudden cardiac death and inherited channelopathy: the basic electrophysiology of the myocyte and myocardium in ion channel disease*. Heart 2012; 98: 536-543.
150. MEISSNER FL: *Taubstummheit und Taubstummenbildung: Beobachtungen und Erfahrungen nebst einer Geschichte der Leipziger Taubstummenanstalt*. C Winter, Leipzig & Heidelberg, 1856; 119-120.
151. MERKELY B, TOMCSÁNYI J, TENCZER J, VECSEY T, GYÖNGY T, SOLTÍ F, BODOR E: *Monofázisos akciós potenciál regisztrálás klinikai jelentősége hosszú QT-szindrómában*. Orv Hetil 1996; 137: 283-286.
152. MILLER MA, BHASIN K, REDDY VY, D'AVILA A: *Left cardiac sympathetic denervation for the treatment of methadone-induced long QT syndrome*. Heart Rhythm 2011; 8: 1955-1957.
153. MINES GR: *On dynamic equilibrium in the heart*. J Physiol 1913; 46: 349-383.
154. MIRCHANDANI S, PHOON CKL: *Sudden cardiac death: a 2400-year-old diagnosis ?* Int J Cardiol 2003; 90: 41-48.
155. MIRVIS DM: *Spatial variation of QT intervals in normal persons and patients with acute myocardial infarction*. J Am Coll Cardiol 1985; 5: 625-631.
156. MORQUIO L: *Sur une maladie infantile et familiale caractérisée par les modifications permanentes du pouls des attaques syncopales et épileptiformes et la mort subite*. Arch Med Enf 1901; 4: 467-475.
157. MOSS AJ, MCDONALD J: *Unilateral cervicothoracic sympathetic ganglionectomy for the treatment of long QT interval syndrome*. N Engl J Med 1971; 285: 903-904.
158. MOSS AJ, PRIORI SG, CERRONE M, SPAZZOLINI C, ODERO A, NAPOLITANO C, BLOISE R, DE FERRARI GM, KLEISY C, MOSS AJ, ZAREBA W, ROBINSON JL, HALL WJ, BRINK PA, TOIVONEN L, EPSTEIN AE, LI C, HU D: *Left cardiac sympathetic denervation in the management of high-risk patients affected by the long-QT syndrome*. Circulation 2004; 109: 1826-1833.
159. MOSS AJ, ROBINSON JL: *Clinical features of the idiopathic long QT syndrome*. Circulation 1992; 85 (Suppl I): I-140-I-144.
160. MOSS AJ, SCHWARTZ PJ, CRAMPTON RS, TZIVONI D, LOCATI EH, MACCLUEN J, HALL WJ, WEITKAMP L, VINCENT GM, GARSON A Jr, ROBINSON JL, BENHORIN J, CHOI S: *The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families*. Circulation 1991; 84: 1136-1144.
161. MOSS AJ, ZAREBA W, HALL WJ, SCHWARTZ PJ, CRAMPTON RS, BENHORIN J, VINCENT GM, LOCATI EH, PRIORI SG, NAPOLITANO C, MEDING A, ZHANG L, ROBINSON JL, TIMOTHY K, TOWBIN JA, ANDREWS ML: *Effectiveness and limitations of β -blocker therapy in congenital long-QT syndrome*. Circulation 2000; 101: 616-623.
162. MÖNNIG G, ECKARDT L, WEDEKIND H, HAVERKAMP W, GERSS J, MILBERG P, WASMER K, KIRCHHOF P, ASSMANN G, BREITHARDT G, SCHULTZE-BAHR E: *Electrocardiographic risk stratification in families with congenital long QT syndrome*. Eur Heart J 2006; 27: 2074-2080.
163. NAIR K, UMAPATHY K, DOWNAR E, NANTHAKUMAR K: *Aborted sudden death from sustained ventricular fibrillation*. Heart Rhythm 2008; 5: 1198-1200.

164. NAKANISHI S, YAMADA M, HATTORI N, SUZUKI G: *Relation between QT duration and mortality in an elderly Japanese population*. Am J Cardiol 2004; 93: 1182-1185.
165. NAUMANN D'ALOUNCOURT C, ZIERHUT W, LÜDERITZ B: „Torsade de pointes” tachycardia. Reentry or focal activity? Br Heart J 1982; 48: 213-216.
166. NEYROUD N, TESSON F, DENJOY I, LEIBOVICI M, DONGER C, BARHANIN J, FAURÉ S, GARY F, COUMEL P, PETIT C, SCHWART K, GUICHENEY P: *A novel mutation in the potassium channel gene KVLQT1 causes the Jervell and Lange-Nielsen cardioauditory syndrome*. Nature Gen 1997; 15: 186-189.
167. PATEL U, PAVRI BB: *Short QT syndrome*. A review. Cardiol Rev 2009; 17: 300-303.
168. RAINIER-POPPE CR, SCHRIRE V, BECK W, BARNARD CN: *The treatment of quinidine-induced ventricular fibrillation by closed-chest resuscitation and external defibrillation*. Am Heart J 1963; 63: 582-590.
169. RAUTAHARJU PM, PRINEAS RJ, KADISH A, LARSON JC, HSIA J, LUND B: *Normal standards for QT and QT intervals derived from a large ethnically diverse population of women aged 50 to 79 years (The Women's Health Initiative [WHI])*. Am J Cardiol 2006; 97: 730-737.
- 169/a. RAY WA, MURRAY KT, HALL K, ARBOGAST PG, STEIN CM: *Azithromycin and the risk of cardiovascular death*. N Engl J Med 2012; 366: 1881-1890.
- 169/b. RAY WA, MURRAY KT, MEREDITH S, NARASIMHULU SS, HALL K, STEIN CM: *Oral erythromycin use and the risk of sudden cardiac death*. N Engl J Med 2005; 351: 1089-1096.
170. REDDY CP, SURAWICZ B: *Terminology of tachycardias: historical background and evolution*. Pacing Clin Electrophysiol 1983; 6: 1123-1142.
171. RÉTHLY E: *Az EKG Q–T szakasza mérésének gyakorlati jelentősége*. Orv Hetil 1953; 94: 176-179.
172. ROBINSON GC, BREDECK JF: *Ventricular fibrillation in man with cardiac recovery*. Arch Intern Med 1917; 20: 725-738.
173. ROGUIN A: *Henry Cuthbert Bazett (1885-1950) — the man behind the QT interval correction formula*. Pacing Clin Electrophysiol 2011; 34: 384-388.
174. ROMANO C, GEMME G, PONGIGLIONE R: *Aritmie cardiache rare dell'età pediatrica. Accessi sincopali per fibrillazione ventricolare parossistica*. Clin Pediat (Bologna) 1963; 45: 656-683.
175. ROSENBACKER T, PRIORI SG: *Clinical diagnosis of long QT syndrome: back to the caliper*. Eur Heart J 2007; 28: 528-528.
176. SCHAMROTH L: *An introduction to electrocardiography* (szerk Schamroth C). Blackwell Scientific Publications. Oxford/London/Edinburgh/Boston/Melbourne (7. kiadás), 1990; 1-457.
177. SCHERLAG BJ: *The Gouaux–Ashman phenomenon: His bundle recordings*. MCV Quaterly 1973; 9: 34-38.
178. SCHERLAG BJ, FAZEKAS T, PATTERSON E, JACKMAN WM, LAZZARA R: *Development of cardiac electrophysiology in the twentieth century*. Cardiol Hung 1994; 23 (4): 15-21.
179. SCHREINER KD, VOSS F, SENGES JC, BECKER R, KRAFT P, BAUER A, KELEMEN K, KUEBLER W, VOS MA, SCHOELS W: *Tridimensional activation patterns of acquired torsade-de-pointes-tachycardias in dogs with chronic AV-block*. Basic Res Cardiol 2004; 99: 288-298.

180. SCHOUTEN EG, DEKKER JM, MEPPELINK P, KOK FJ, VANDENBROUCKE JP, POOL J: *QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in an apparently healthy population*. Circulation 1991; 84: 1516-1523.
181. SCHULTHEISZ E: *A Hippokratesi Gyűjtemény*. In: Fejezetek az orvosi művelődés történetéből. Magyar Tudománytörténeti Intézet (MATI), Piliscsaba, 2006; 97-103.
182. SCHWARTZ PJ: *Idiopathic long QT syndrome: progress and questions*. Am Heart J 1985; 109: 399-411.
183. SCHWARTZ PJ: *The long QT syndrome*. (Clinical Approaches to Tachyarrhythmias-kismonográfia-sorozat). Futura Publishing Co, Armonk/New York, Vol 7, 1997; 1-108.
184. SCHWARTZ PJ, MALLIANI A: *Electrical alternation of the T-wave: clinical and experimental evidence of its relationship with the sympathetic nervous system and with the long Q-T syndrome*. Am Heart J 1975; 89: 45-50.
185. SCHWARTZ SP: *Transient ventricular fibrillation. A study on the fibrillatory process and its development*. J Mt Sinai Hosp 1942; 8: 1005-1011.
186. SCHWARTZ SP, HALLINGER LN: *Transient ventricular fibrillation. VI. Observations on the peripheral pulse pressures in the course of transient ventricular fibrillation during established auriculoventricular dissociation*. Am Heart J 1954; 48: 390-404.
187. SCHWARTZ SP, HALLINGER LN, IMPERIALI A: *Transient ventricular fibrillation. IV. The effects of procaine amide on patients with transient ventricular fibrillation during established auriculoventricular dissociation*. Circulation 1952; 6: 193-200.
188. SCHWARTZ SP, JEZER A: *Transient ventricular fibrillation. The clinical and electrocardiographic manifestations of the syncopal seizures in a patient with auriculoventricular dissociation*. Arch Intern Med 1932; 50: 450-469.
189. SCHWARTZ SP, JEZER A: *The Stokes-Adams syndrome. Some clinical and graphic observations on the cardiac mechanism underlying syncopal seizures*. Med Clin North Am Philadelphia, WB Saunders, 1933; 1-213.
190. SCHWARTZ SP, MARGOLIES MP, FIRENZE A: *Transient ventricular fibrillation. V. The effects of the oral administration of quinidine suphate on patients with transient ventricular fibrillation during established atrioventricular dissociation*. Am Heart J 1953; 45: 404-405.
191. SCHWARTZ SP, ORLOFF J, FOX C: *Transient ventricular fibrillation. I. The prefibrillatory period during established auriculoventricular dissociation with a note on phonoechocardiograms obtained at such time*. Am Heart J 1949; 37: 21-35.
192. SCHWARTZ SP, POOL DE SOLA, N: *Transient ventricular fibrillation. II. The effects of bodily rest, atropine sulfate, and exercise on patients with transient ventricular fibrillation during established auriculoventricular dissociation; a study of the influence of the extrinsic nerves on the idioventricular pacemaker of the heart*. Am Heart J 1950; 39: 361-386.
193. SCHWARTZ D: *August Hoffmann – ein Pionier der Herzdiagnostik*. Z gesamte Inn Med 1989; 44: 714-717.
194. SCOTT RW, SANCETTA SM: *Stokes-Adams attacks induced by rectal stimulation in a patient with complete heart block*. Circulation 1950; 2: 886-889.
195. SELZER A, WRAY HW: *Quinidine syncope: paroxysmal ventricular fibrillation occurring during treatment of chronic atrial arrhythmias*. Circulation 1964; 30: 17-26.
196. SEPP R: *A szív ioncsatornáinak molekuláris biológiája*. In: Klinikai szív-elektrofiziológia és aritmológia (szerk Fazekas T, Merkely B, Papp Gy, Tenczer J), Akadémiai Kiadó, Budapest, 2009; 2. bővített/átdolgozott kiadás, 3. fejezet, 47-75.
197. SEPP R, CSANÁDY M: *A hosszú QT-szindróma molekuláris genetikája: klinikai vonatkozások*. Orv Hetil 1999; 140: 2633-2638.

198. SEPP R, CSANÁDY M, NAPOLITANO C, SÁGHY L, PAP R, CSANÁDI Z, PRIORI SG, SCHWARTZ PJ, FORSTER T: *Az első hosszú QT-szindrómát okozó génmutáció azonosítása magyar betegen*. Cardiol Hung 2004; 34: 184-188.
199. SEPP R, CSANÁDY M, NAPOLITANO C, PÁLINKÁS A, ANASTASAKIS A, CSANÁDI Z, PRIORI SG, SCHWARTZ PJ, FORSTER T: *Az első KCNQ1-génmutáció azonosítása hosszú QT-szindrómás magyar betegen*. Cardiol Hung 2006; 36: 11-16.
200. SILVERMAN ME, FYE WB: *John A. MacWilliam: Scottish pioneer of cardiac electrophysiology*. Clin Cardiol 2006; 29: 90-92.
201. SIMON K: *Krónikus stressz és epigenetika*. Orv Hetil 2012; 153: 525-530.
- 201/a. SMEETS JLRM, DOEVEDANS PA, JOSEPHSON ME, KIRCHHOF CH, VOS MA (eds): *Professor Hein J.J. Wellens. 33 years of cardiology and arrhythmology*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht/Boston/London, 2000; 1-679.
202. SOLIMAN EZ, HOWARD G, CUSHMAN M, KISSELA B, KLEINDORFER D, LE A, JUDD S, MCCLURE LA, HOWARD VJ: *Prolongation of QT_c and risk of stroke. The REGARDS (REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke) study*. J Am Coll Cardiol 2012; 59: 1460-1467.
203. SOLTÍ F, CZAKÓ E: *Antiaritmiás gyógyszerek aritmogén – iatrogen – hatásai*. Magy Belorv Arch 1982; 35 (Suppl 4): 67 (előadáskivonat).
204. SOLTÍ F, CZAKÓ E, JUHÁSZ-NAGY S, KÉKESI V, SZÁNTÓ A, OSWALD É: *Increased susceptibility of the heart to arrhythmia in response to QT prolongation associated with inhomogenous repolarization: further data concerning the pathomechanism of arrhythmias associated with long QT syndrome*. Acta Med Acad Sci Hung 1982; 39: 227-236.
205. SOLTÍ F, CZAKÓ E, MORAVCSIK E, GYÖNGY T: *A Q–T megnyúlással járó tachyarrhythmia (pathomechanizmus, kezelés)*. Cardiol Hung 1980; 9: 183-189.
206. SOLTÍ F, SZABÓ Z: *Pacemaker terápia*. Medicina Könyvkiadó, 1980 (második, átdolgozott és bővített kiadás); 5-143.
207. SOLTÍ F, SZABÓ Z, SZEKERES L: *Aritmiák*. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1987; 5-181.
208. SOLTÍ F, SZATMÁRY L, VECSEY T, RÉNYI-VÁMOS F Jr, BODOR E: *Congenital complete heart block associated with QT prolongation*. Eur Heart J 1992; 13: 1080-1083.
209. SONKODI S, SZÖRÉNYI Á, JULESZ J, FAZEKAS T: *Familiáris paroxysmalis bénulás (hypokalaemiás forma)*. Orv Hetil 1980; 121: 1331-1333.
210. SPÄTH G: *Torsade de pointes oder die andere Ursache des plötzlichen Herztodes*. Überreuter Wissenschaft, Bécs, 1988; 1-275.
211. STRAUS SMJM, KORS JA, DE BRUIN ML, VAN DER HOOFT CS, HOFMAN A, HEERINGA J, DECKERS JW, KINGMA JH, STURKENBOOM MCJM, STRICKER BHCH, WITTERMAN JCM: *Prolonged QT_c interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults*. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 362-367.
212. STRAUSS S: *The heartbeat of a First Nation*. Can Med Ass J 2012; 184 (4): E211-212.
213. SZILÁGYI L, GARA I, DÉRY T, FARKAS A: *Lassú progressziójú hosszú Q-T szindróma*. Magy Belorv Arch 1983; 36: 225-229.
214. TARAN LM, SZILÁGYI N: *The duration of the electrical systole (Q–T) in acute rheumatic carditis in children*. Am Heart J 1947; 33: 14-26.
215. TEMPLIN C, GHADRI JR, ROUGIER JS, BAUMER A, KAPLAN V, ALBESA M, STICHT H, RAUCH A, PULEO C, HU D, BARAJAS-MARTINEZ H, ANTZELEVITCH C, LÜSCHER TF, ABRIEL H, DURU F: *Identification of a novel loss-of-function calcium channel gene mutation in short QT syndrome (SQTS6)*. Eur Heart J 2011; 32: 1077-1088.
216. TENCZER J, LITTMANN L, ROHLA M: *Chinidin syncope*. Cardiol Hung 1984; 13: 65-66.

217. THOMSEN MB: *Beat-to-beat variability of repolarisation and drug-induced torsades de pointes in the canine heart*. PhD értekezés, Limburg University, Maastricht/Hollandia, 2005; 1-172.
218. THOMSON GW: *Quinidine as a cause of sudden death*. Circulation 1956; 14: 757-765.
219. TÍMÁR S, BRUNCSÁK A: *Kaotikus kamrai tachycardia*. Orv Hetil 1978; 119: 719-724.
220. TOIVONEN L: *More light on QT interval measurement*. Heart 2002; 87: 193-194.
221. TOMCSÁNYI J, MERKELY B, SOLT F, TENCZER J: *Intermittáló Romano–Ward-szindróma*. Orv Hetil 1996; 137: 577-580.
222. TOMCSÁNYI J, SOMLÓI M, FRÉSZ T, HRISULA A, TOLDY-SCHEDEL E, SÁRMÁN B, ZSOLDOS A, NAGY E, FARBAKY ZS: *Reverzibilis, stressz indukálta cardiomyopathiák*. Orv Hetil 2008; 149: 347-352.
223. UNGHVÁRY L: *Klinikai és kísérleti elektrokardiographia*. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1958; 3-631.
224. VARRÓ A, PAPP JGY: *Low penetrance, subclinical congenital LQTS: concealed LQTS or silent LQTS ?* Cardiovasc Res 2006; 70: 404-406.
225. VERDUYN SC: *Acquired torsade de pointes arrhythmias. Role of early afterdepolarizations and dispersion of repolarization*. PhD-értekezés. Limburg Egyetem, Maastricht, Hollandia, 1996; 1-169.
- 225/a. VIKO LE, MARVIN HM, WHITE PD: *A clinical report on the use of quinidine sulfate*. Arch Intern Med 1923; 31: 345-363.
226. VON KNORRE GH: *Remarks on Hoffmann's ECGs* (személyes közlés; e-mail Fazekas Tamásnak 2007. július 31-én).
- 226/a. VOS MA: *New observations to identify abnormal impulse formation in the intact heart*. PhD-tézis, Limburg Egyetem, Maastricht, Hollandia, 1989; 1-172.
227. ZWILLINGER L: *Über die Magnesiumwirkung auf das Herz*. Klin Wschr 1935; 40: 1429-1433.
228. WAGNER GY, TARJÁN J, SOLT F, RÉNYI-VÁMOS F: *Romano-Ward szindróma (örökletes QT meghosszabbodás veleszületett sükettség nélkül)*. Cardiol Hung 1979; 8: 123-130.
229. WARD OC: *The electrocardiographic abnormality in familial cardiac arrhythmia*. Ir J Med Sci 1966; 41: 553-557.
230. WARD OC: *A new familial cardiac syndrome in children*. J. Irish Med Assoc 1964; 54: 103-106.
231. WETHERBEE DG, HOLZMAN D, BROWN MG: *Ventricular tachycardia following the administration of quinidine*. Am Heart J 1952; 43: 89-96.
232. WILCOX JE, ROSENBERG J, VALLAKATI A, GHEOGHIADE M, SHAH SJ: *Usefulness of electrocardiographic QT interval to predict left ventricular diastolic dysfunction*. Am J Cardiol 2011; 108: 1760-1766.
233. WIGGERS CJ: *Studies on ventricular fibrillation caused by electric shock. II. Cinematographic and electrocardiographic observations of the natural process in the dog's heart*. Am Heart J 1929; 5: 351-365.
234. WINKEL BG, HOLST AG, THEILADE J, KRISTENSEN IB, THOMSEN JG, OTTESEN GL, BUNDGAARD H, SVENDSEN JH, HAUNSO S, Tfelt-Hansen J: *Nationwide study of sudden cardiac death in persons aged 1–35 years*. Eur Heart J 2011; 32: 983-990.
235. YAN GX, LANKIPALLI RS, BURKE JF, MUSCO S, KOWEY PR: *Ventricular repolarization. Components on the electrocardiogram. Cellular basis and clinical significance*. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 401-409.

236. YANG PC, CLANCY CE: *Effects of sex hormones on cardiac repolarization*. J Cardiovasc Pharmacol 2010; 56: 123-129.
237. YANOWITZ R, PRESTON JB, ABILDSKOV JA: *Functional distribution of right and left stellate innervation to the ventricles: production of neurogenic electrocardiographic changes by unilateral alternation of sympathetic tone*. Circ Res 1966; 18: 416-428.

Pszichoanalitikus megjegyzések a bűn problémaköréhez

Psychoanalytic remarks on the problem of sin

Dr, Hárs György Péter Ph.D.

harsgyp@gmail.com

Initially submitted October 05. 2012; accepted for publication December 15, 2012

Abstract:

In this study I review the theories concerning crime of some psychoanalytic thinkers – Freud, Stekel, Szondi and Ferenczi – having different ideas. I point out the differences arising from the fact that they examined other and other aspects of the same theme, but I try to find the common denominator as well which can fit their theories into an unified frame, just because of they were interested in other and other aspects of crime. Besides I think, Freud when writing about Dostoyevsky indeed sketched the portrait of mankind.

Kulcsszavak: bűn, bűntudat, lelkiismeret, kriminalitás, örült, szent, Freud, Stekel, Szondi, Ferenczi, Dosztojevszkij

Keywords: crime, sense of guilt, conscience, criminality, insane, saint, Freud, Stekel, Szondi, Ferenczi, Dostoyevsky

A bűn, a kriminalitás, a bűnértet, a bűntudat és a lelkiismeret problémája nem csak az etikában, a teológiában, a filozófiában, az irodalomban és a művészetekben, de a pszichoanalitikus gondolkodásban is vissza-visszatér. A bűn problémájához félve nyúl az ember. Mint egy fertőző betegséghez vagy olyan kórhoz, ami bennünk lappang. És ugyanakkor perverz élvezettel is. Kéjgelünk a bűnben, ha az másoké vagy mindenkié. És lubickolunk benne, ha elhisszük, hogy a mi bűnünk tulajdonképpen mégsem a miénk, mert másoktól kaptuk vagy eredendően belénk plántálódott.

Vékony jégvárta feszül bűn és erény között. Ha akarjuk, ha nem, ott korcsolyázunk rajta, s lábunk alatt, ami fölül tart, miközben azt az erény súlya nyomja is lefelé, ha megroppan és beszakad, máris nyakig merültünk alá.

Noha pszichoanalitikus kontextusban a bűnről általában elsősorban Freud, azután rajta keresztül Dosztojevszkij – főként a *Karamazov testvérek* és a *Bűn és bűnhődés* – jut eszünkbe, most mégis egy másik szerzőt idézek megfontolásra ajánlva: „... minden kisfiú azt képzei, hogy ő találta ki a bűnt. Az erényt, úgy érezzük, megtanuljuk; mások mesélnek róla nekünk. De a bűnt egyedül rajzoljuk meg magunknak, a saját elképzelésünk szerint.”¹

Steinbeck itt tömören három dolgot állít: (1) Hogy gyermekként úgy hisszük/hihetjük

¹ Steinbeck: 1958, 299.

– azt hitetik el velünk –, mi és csak mi vagyunk bűnösök. Ebben az értelemben a bűn egyedi találmány, így valami olyas, amire még büszkék is lehetünk. (2) Hogy az erény tanult – tehát nem velünk született – dolog, amit áthagyományoz ránk környezetünk. (3) Hogy a bűnről való elképzeléseinkhez nincs biztos külső támasz, egyenként kell megalkotnunk – ha szükségét érezzük – hozzá a tradíciót. Éspedig szükségét érezzük, ha nem szeretnénk egyedül bűnösök lenni, és/vagy, ha meg szeretnénk érteni bűnösségünk okait.

A gyermeki képzelet, akárcsak a felnőtt, hétköznapi, vagy tudományos, vagy teológiai gondolkodás, többféle stratégiát dolgozott ki a személyes bűnösség felmentésére, s ezzel összefüggésben a „főbűn”, az „eredendő bűn”, az emberi bűn ősiségének igazolására. Ezek a személyes és olykor az egész emberiséget érintő felmentések, nézetem szerint, öt témakörbe sorolhatóak. Ezek a racionalizálások mind egy-egy mitológémához, vagy, ami a pszichoanalízis és témánk metszéspontjának szempontjából ugyanaz, egy-egy öröklött vagy archetipális mátrixhoz kötődnek.

A bűn fogalma a szakralitás szférájából származik. A bűn fogalma ugyanakkor a szexualitás szférájából is származik. A bűn és fogalma tehát a szakralitás és a szexualitás mátrixában fogan meg. Áruklódó ez a fölvetés: a mátrix anyai vagy női princípium, míg a bűn – elkövetése, értelmezése és megítélése is – hagyományosan az apai princípium jellegét hordozza.

Az öt személyes és közösségi mitológéma pedig a következő: (1) a bűnbeesés mitológémája, (2) az apagyilkosság mitológémája, (3) az incestus mitológémája, (4) a testvérgyilkosság mitológémája és (5) eredendő bűnösségünkről a gnoszticizmus és a predestináció tanításai.

Ebből a mátrixból születhetett meg az a képzet, hogy bizonyos kultúrákban és/vagy szubkultúrákban a bűnözőt azonosítják a szenttel, másutt az örülltől, megint másutt az örültet a szenttel.

Ha továbblépünk, láthatjuk, hogy e képzetek mögött alapvetően a szándékética és a következményetika különbségei állnak. Így a pszichoanalitikus hozzájárulás értékelése szempontjából is figyelembe kell, hogy vegyük tehát legalább a következőket: (1) Mi a bűn tárgya? (2) Ki a bűn elkövetője? (3) Ki a bűn áldozata? (4) Mi a bűn motivációja? (5) Mit nevezünk bűnnek? (6) Mi a bűn következménye? (7) Hogy viszonyul mindehhez a bűnhődés, a lelkiismeret és a büntudat?

Ezen kérdések mentén fogom megvizsgálni a korai pszichoanalízis négy, mára klasszikusnak számító szerzőjénél a problémakört, négy olyan markánsan elkülönülő gondolkodónál, akik egymásnak is gyakran ellentmondanak.

Kiindulópontom az alapító atya, Freud fölfogása. Három tanulmányát érintem itt: a *Totem és tabu*, a *Rossz közérzet a kultúrában* és a *Dosztojevszkij és az apagyilkosság* címűeket.

A pszichoanalízis ezen klasszikus megfogalmazásai mellett, ezekkel összevetve, megvizsgálom az egyik korai szakadár, Wilhelm Stekel és követői elképzelését bűnről, bűnözésről és a kriminális ösztönről.

Harmadik lépésben Szondi Lipót *Sorsanalízis és önvallomás* című írásának a hivatkozott Freud művekre reflektáló részeit ismertetem, fölhasználva a Káinról vallott nézeteit is.

Végül Freud legközelebbi barátjának és tanítványának, Ferenczi Sándornak a pszichoanalízis és a kriminológia viszonyáról vallott korai nézeteit vizsgálom, majd a *Klinikai Naplójában* a bűn témakörében leírtakat foglalom össze.

Tudatában annak, hogy válogatásom a szakirodalomból véletlenszerű, megpróbálok javasolni a fentiek alapján egy olyan értelmezési kontextust, amelyben mind a négy, egymástól látszólag eltérő nézet a helyére kerül. Nem látok köztük föloldhatatlan

ellentmondásokat, ha két szempontrendszer alkalmazunk értelmezésükhöz: (1) a bűnös, a szent és az örült ember megítélését és – leegyszerűsítve – (2) a bűn okainak, a bűn minémiségének és a bűn következményeinek tárgyalását. De, hozzáteszem, a pszichoanalízis – nagyon helyesen – soha nem vállalkozott a bűn fogalmának definiálására, elfogadta az adott kor adott társadalmának normáit, talán tudattalanul fölismerve azt, hogy amit bűnnek tartunk, az kultúrafüggő, térben és időben is. Azonban ez a megállapítás, mint ezt látni fogjuk, a „föbűnök” vonatkozásában csak korlátozottan érvényes.

Freud először a *Totem és tabu*ban tárgyalja részletesen a bűn problémáját, és számára természetes módon az Ödipusz-konfliktus fogalmából indul ki. Ebből vezeti le az incestus és az apagyilkosság tabuját. A *Totem és tabu* kísérlet az ontogenezisben megfigyelt törvényszerűségek átültetésére a filogenezisre s egyben az előbbieket filogenetikus magyarázatára. A Dosztojevszkij tanulmány több ponton is hivatkozik az itt leírtakra, mintegy egyetlen eseten illusztrálva az elméletet. „Az apagyilkosság, ismert felfogás szerint, az emberiség és az egyén fő- és ősi bűne. Mindenesetre a büntudat fő forrása, bár nem tudjuk, vajon az egyetlen-e, hiszen a vizsgálatok még nem tudták a bűn- és bűnhődésigény eredetének lelki vonatkozásait kideríteni. Nem kell azonban egyetlen forrásnak lennie.”² Új elemként merül viszont föl a bűnre való – „destrukciós” – hajlam kérdése, s az, hogy egyesek miért, mások miért nem válnak bűnözővé. Ez a hajlam azonban itt még az ösztönökhöz való viszonyában nem kellőképpen definiált. „[...] Dosztojevszkij nagyon is erős destrukciós hajlama, amely őt könnyen bűnözővé tehetné volna, az életben főképp saját személye ellen (befelé, és nem kifelé) irányult, és így mazochizmusként vagy büntudatként jutott kifejezésre. Személyiségjegyei is sok szadista vonást hordoznak, amelyek ingerelhetőségében, kínzó szenvedélyeiben, intoleranciájában nyilvánulnak meg – akár szeretett személyek ellen is, továbbá oly módon is, hogy ahogyan szerzőként az olvasót kezeli. Apró dolgokban szadista kifelé, nagyobbakban szadista befelé: tehát mazochista, azaz a legmelegebbszívűbb, legjóindulatúbb, legsegítőkészebb ember.”³

Az idézett rész irodalompszichológiailag is figyelemreméltó, ennek méltatásától azonban most eltekintek. Számunkra itt és most lényegesebb, hogy Dosztojevszkij összetett és ambivalens személyiségének megértése elvezeti Freudot az altruizmus problémájának és eredetének elemzéséhez. Éppen ez lesz a *Rossz közérzet a kultúrában* című esszé egyik központi témája.⁴

Freud itt azt állítja, hogy „az agresszív hajlam az ember eredeti önálló ösztönös adottsága”⁵, s ez az a kiindulópont, ahonnan lelki fejlődésének menetét és törvényszerűségeit, köztük a lelkiismeret létrejöttét is levezeti. Freud szerint a lelkiismeretnek a következő három fontos jellemzője van: az introjiciált agresszióból táplálkozik, a felettes én funkciója és a büntudathoz köthető.⁶ Az agresszió a *Rossz közérzet a kultúrában* utolsó fejezetében azonban már bevallottan munkahipotézissé válik. „Meg vagyok győződve, hogy számos folyamatot egyszerűbben és áttekinthetőbben ábrázolhatnánk, ha a pszichoanalízisnek a bűn érzésének a levezetésére alkalmazott ötletét az agresszív ösztönökre korlátozzuk.”⁷

² Freud: 2001, 291.

³ Freud: 2001, 286-287.

⁴ A mű etikai vonatkozásainak részletesebb kifejtéséhez ld. Hárs 2003. A Freud és Stekel kapcsán kifejtetteknel az itteni gondolatmenetemre is támaszkodom.

⁵ Freud: 1982, 382.

⁶ Úgy vélem, mind a három állítás megkérdőjelezhető – s ezt részben már maga Freud is megteszi. Bővebben ld. Hárs 2007.

⁷ Freud: 1982, 399.

Freud a lelkiismeret geneziséről a következőket mondja: „Az agresszió introjiciálódik, bensőségessé válik, voltaképpen azonban oda jut vissza, ahonnan jött, tehát a saját én ellen fordul. Ott az én egyik része veszi át, mely mint felettes én áll szemben a többivel és most mint 'lelkiismeret' az énnel szemben ugyanazt a szigorú agressziós készséget fejt ki, melyet az én szívesen más idegen individuumokon elégitett volna ki.”⁸ A lelkiismeretnek Freud két fejlődési fokát különíti el: az első, a kisgyermek „rossz lelkiismerete”, amely tulajdonképpen „szociális szorongás”. A második szint a tulajdonképpeni lelkiismeret. „Csak akkor következik be nagy változás, ha a tekintély a felettes én létesítésével bensőségesebbé válik. Ezzel a lelkiismereti jelenségek új fokozatra emelkednek, alapjában véve csak ekkor beszélhetünk lelkiismeretről és bűntudatról.”⁹ A lelkiismeret második forrása az agresszióval szemben, amin elindulhatunk, éppen a szeretet. A szeretet akkor merül fel Freudnál, amikor megpróbálja egymáshoz való viszonyukat is tisztázva a helyére tenni a felettes én, a lelkiismeret, a bűnértés, a bűntudat, a bűnhődési vágy és a bűnbánat fogalmait. Egy másik írásában, a vallásról szólván, Freud odáig megy, hogy egyenesen azonosítja a felettes ént a lelkiismerettel: „A szülők parancsai és tilalmai erkölcsi lelkiismeret alakjában élnek [a gyermekben] tovább”.¹⁰ Végül kijelenti: „a (ránk kívülről kiszabott) ösztönlemondás hozza létre a lelkiismeretet, mely azután további ösztönlemondást követel”.¹¹ A freudi lelkiismeret tehát agresszióból származik, maga is agresszív, bűn elkövetése vagy bűnös szándék esetén lép működésbe, s olyasvalami, ami lemondásokra kényszeríti az embert.¹² Freudnál a bűn oka, akárcsak az altruizmusé az emberi agresszió, a lelkiismeret pedig egyértelműen a bűnből vagy bűnös gondolatból származik.

Ha Freud eredendően agresszív lénynek látja az embert, még nagyobb hangsúlyt kap ez tétel Wilhelm Stekelnél. „A szexuális konfliktusok mellett – Stekel elméletében – döntő jelentőségű szerep jut a társadalomellenes tendenciáknak. Igen sok ember parapátiájában egyedül a kriminális törekvések miatt keletkezett konfliktus szerepel.”¹³ A kriminalitásról vallott fölfogás, miszerint az nem az „ösztönorsókból” magyarázható, hanem maga is önálló ösztön, kihívást jelentett Freud agresszió- és sadizmus elméletének. Stekel szerint a kriminalitás, amely nem tisztán pszichológiai, hanem „szociáletikai” jelenség, a mindenhatósági érzés (Ferenczi), a bekebelezési vágy, az agresszió és a hatalmi törekvés (Adler) összegződése vagy összejátszása. Az újszülött – ebben a fölfogásban – nem csupán pánerotikus, de egyetemesen kriminális és agresszív is. A felnőttkori bosszúfantáziákat részben a túl szigorú nevelés, a gyermekkel szembeni testi és lelki agresszió miatt szublimálódni nem képes kriminális ösztön gerjeszti. Stekel eredeti megoldással szolgál a kriminális ösztönnek a lelki betegségekben betöltött szerepére is. Az epilepsziáról például azt gondolja, hogy a szexuális élvezet helyettesítése mellett a kriminális ösztön kiélését is lehetővé teszi, s maga a betegség az önvédelem és a közösség védelmének biztosítását szolgálja az antiszociális tendenciákkal szemben. Az epilepsziás tünetekben – s hozzáteszem, ezen elmélet és saját tapasztalataim szerint számos hisztériás jellegű tünet és megbetegedés, így például az anorexia mögött is – a büntetéstől való félelem, a bűnhődési vágy és a büntetés lejátszása jelenik meg; helyettesítik a büntetést és a bűnhődés érzetét. A stekelisták azt mondják, hogy a „beteg” olyan bűnöző, akinek nincs bátorsága ahhoz, hogy kiélje vágyait.

⁸ Freud: 1982, 384-385.

⁹ Freud: 1982, 386.

¹⁰ Freud: 1993, 30.

¹¹ Freud: 1982, 389.

¹² Ezt a bűnhöz genetikusan kapcsolódó lelkiismeretet nevezem én a lelkiismeret túl szűk fogalmának. ld. Hárs 2007.

¹³ Feldmann, 1930, 14.

Ferenczi, mint ezt a későbbiekben kifejtem, bűnözőről és „egészséges” emberről beszél, s az előbbin egy képesség hiányát kéri számon. A bűnöző, a kijelentés immanens tartalma szerint, tehát beteg, de nem tudjuk, miben különbözik – pszichológiailag – a többi betegtől. Stekelista felfogásban viszont a határvonal nem „beteg” és „egészséges” között, hanem beteg és bűnöző között húzódik. Ők nem képességről, hanem „bátorságról” beszélnek, s ennek hiánya okozhatja a megbetegedést.

Freud elkülönöződött volt munkatársa emellett azonban az elfojtott erkölcsiség és az elfojtott vallásosság jelenségeire is föl hívja a figyelmet.¹⁴ Ha elfogadjuk, hogy azt fojtjuk el, ami számunkra kellemetlen, úgy el kell fogadnunk – és a klinikai tapasztalat ezt bizonyítja –, hogy lehetnek a tudat számára kellemetlenek és elfogadhatatlanok, azaz az énnel összeegyeztethetetlenek a hagyományosan pozitívnak ítélt értékek is. Stekelnél, Freuddal ellentétben nem a felettes én, hanem az ösztönén az, ami tiltakozik a kellemetlen tartalmak ellen, a konfliktus én és ösztönén között áll fenn. Ugyanakkor Stekel az ösztönénben katagóg és anagóg tendenciákat különít el, az előzőekhez tartoznának az ösztöntörekvések, az utóbbiakhoz a moralitás. Oskar Pfister zürichi lelkész és pszichoanalitikus pedig egyenesen elfojtott jóságról beszél. Míg Stekel – mint utaltam rá – Freudhoz hasonlóan és talán még nála is pesszimistikusabban, az embert eredendően agresszív és egoista lénynek tartja, s ez indokolja is a természetellenes késztetések elfojtását, addig Pfister eredendően jó embert feltételez. Ami kettejükben mégis közös, az a pozitív értékek hozzákapcsolása az ösztönénhez. Mintha azt a lyukat próbálnák mindketten betömni, amit Freud maga a *Rossz közérzet a kultúrában* lapjain otthagyt. Freud ugyanis az utolsó oldalak egyikén bevezet és rögtön el is hagy egy új problémakört: „az individuális fejlődés úgy mutatkozik, mint két törekvés interferenciájának az eredője, a boldogság utáni törekvésének, melyet mi szokásosan ’egoisztikusnak’ és a többiekkel a közösségben való egyesülés törekvésének, melyet ’altruisztikusnak’ nevezünk.”¹⁵ Freudnak mindamellett, az altruizmus elismerése ellenére sem jut eszébe, hogy a lelkiismeretet ne az egoizmusból vezesse le.

Új szempont volt tehát az etiológiában, hogy nemcsak a „rossz”, hanem a „jó” is lehet kórokozó. „Stekel figyelmeztet arra, hogy látszólag amorális és vallástalan emberek álmaiban speciális vallási szimbólumok vannak, és éppen ezeknél a betegeknél a rejtett vallásosságnak igen nagy szerepe van a betegség keletkezésében.”¹⁶ Az már csak hab a tortán, hogy élete vége felé Ferenczi, a freudi iskola talán legeredetibb gondolkodója, hasonló következtetésre jut. „Elfojtott jóság”: ezt az analízis tagadta – vagy csak egy magasabb régióban ismerte el. (Pfister!)”¹⁷

A jó és a rossz problémájára egészen másfajta választ adott Szondi Lipót. Míg Freudnál a beteggel szemben az egészséges, Stekelnél pedig a bűnöző állt, Szondinál a szent. Önéletrajzában¹⁸ elmeséli, hogyan jutott erre a gondolatra. Freudtól függetlenül a kiindulópont nála is Dosztojevszkij. „A választás problémája röviddel az érettségi után (1911) merült fel bennem tudatosan. Szenvedélyesen olvastam Dosztojevszkij műveit, és a Bűn és bűnhődés, illetve a Karamazov testvérek című regények olvasása közben kérdeztem meg magamtól először: Miért választott Dosztojevszkij előszeretettel gyilkosokat és szenteket regényei hőseiül? Szerencsére ekkor még nem olvashattam Freud ’Dosztojevszkij és az apagyilkosság’ című munkáját, mivel az csak 1928 őszén jelent meg [...]. Így dolgoztam ki egy fiatalember merészségével saját teóriámat, mely akkoriban valahogy így hangzott:

¹⁴ Vö. Hárs: 2003.

¹⁵ Freud: 1982, 400-401.

¹⁶ Gartner, 1949, 53.

¹⁷ Ferenczi, 1996. 160.

¹⁸ Szondi, 1996.

Dosztojevszkij azért tudta a gyilkosok és szentek (Zoszima sztarec) lelkivilágát ábrázolni, mert a gyilkost és a szentet is magában hordozta rejtett családi örökségében.”¹⁹ Dosztojevszkij összetett lelkivilága Freud szerint is magában foglalja e kettőt is, azonban az ambivalenciára, mint láttuk, Freud egészen másfajta magyarázatot adott.

Szondi, hogy a családi örökséget igazolja, később a dosztojevszkiji családtörténet felé fordult. „Ifjúkori ötletemet Dosztojevszkij hősválasztásának vonatkozásában sok évvel később Henri Troyat, az orosz—francia életrajzíró erősítette meg. Troyat szerint a Dosztojevszkijek neve a XVI. században tűnt fel először a litván krónikákban. 1506. október 6-án Pinszk fejedelme Danyil Ivanovics Irtisevicnek több falvat adományozott, köztük Dosztojevót. A bojár ivadéakai fölveték a Dosztojevszkij nevet. Bizonyos Fjodor Dosztojevszkij a híres Kurbinszkij herceg bizalmasa volt, kinek történetét az orosz költészet is megörökítette, s aki Rettenetes Iván cár haragja elől Litvániába menekült, ahonnan gyűlölettel és méltósággal telt csodálatos leveleket küldött barátjának. Ugyanazon korban bizonyos Rafael Ivanovics Dosztojevszkijt csalással és közpénzek saját céljaira való fordításával vádoltak. Más Dosztojevszkijek bírák, papok, kapitányok. Akindij Dosztojevszkij szent hírében állott a kijevi kolostorban. Sztjepan Dosztojevszkij 1624-ben megszökött török fogságból és a Ivovi madonnák ikonja elé ezüstláncokat akasztott. Egy Sasnij Dosztojevszkij és fia 1634-ben részt vett egy katona sztarosztá meggyilkolásában. Filipp Dosztojevszkij 1649-ben szomszédainak földje ellen intézett véres támadásokért és szervezett rablásokért felel. Tolvajok, gyilkosok, tanácsurak, látnokok, pereskedők — ez a családfa, amelyen a jó és a rossz párosul nemzedékek nászágyán keresztül, mintegy előképe Dosztojevszkijnek. A század közepe táján a családnak egy ága gyökeret vert Ukrajnában, konokul ellenállt a lengyel katolikus hatásnak, és tagjai többnyire az ortodox papság soraiban foglaltak helyet. [...] Az író nagyapja pap lett, miként elei, és eszébe sem jutott, hogy fiának képzeletét más hivatás csábíthatja. Nagy botrány volt, amikor a tizenöt éves ifjú ember, Mihail Andrejevics kijelentette, hogy orvos akar lenni. Anyjának titkos támogatásával elhagyta a családi házat és Moszkvába ment. [...] 1819-ben Mihail Andrejevics feleségül vette Marija Fjodorovna Nyecsajevát, egy üzletember lányát [...].’ Ebből a házasságból származik az író.”²⁰

Szondi később teóriájának megerősítését látta Balzac családtörténete kapcsán, egy saját élménye elemzése kapcsán és analitikus praxisában is. Arra a következtetésre jutott, hogy az emberi természet alapvetően kettős: látens harc folyik a „bennünk lévő Káin és Ábel között”, ennek kimenetelén múlnak az ember „Káin- és Ábel-sorslehetőségei”. Ezen a belátásán alapul a *Káin, a törvényszegő* és *Mózes, a törvényalkotó* című műve. Két embertípust mutat be itt, amelyekben viszont mégiscsak találhatunk egy közös pontot. „A *Káin-ember* a sorsanalízisben a törvényszegő sorsát testesíti meg. A *Mózes-ember* viszont annak az embernek a sorsát jelképezi, aki mulasztásait szigorú törvényekkel igyekszik jóvátenni. Az emberek mindkét fajtája [...] a gyilkos hajlam azonos sorsát hordozza.”²¹ A sorsválasztás az, ami őket megkülönbözteti. A választást éppen az teszi lehetővé, hogy mindkét sorslehetőség az emberrel veleszületett. „A Jó és a Gonosz, a szentség és a tisztátalanság nem egymást kölcsönösen kizáró, ellentmondó, hanem kiegészítő, komplementer ellentétek. [...] Minden 'Káin'-ban van valami 'mózesi' és minden 'Mózes'-ben valami káini lakozik.”²²

Ez azt jelenti, hogy a bűn és következményei egyaránt választottak – tudattalanul vagy tudatosan –, de a bűnre való hajlam humánspecifikus és általános érvényű.

¹⁹ Szondi, 1996, 6. – kiemelés az eredetiben

²⁰ Szondi: 1996, 7.

²¹ Szondi: 1987, 43.

²² Szondi: 1987, 46-47.

Ferenczi, Szondi-val szemben a bűnre való hajlamot és a bűnelkövetést nem a genetikával magyarázza, nem is az ödipális helyzettel, vagy a velünk született agresszióval, mint Freud, s nem a kriminális ösztönnel, mint Stekel. A *Pszichoanalízis és a kriminalitás* című, 1919-es írásában ez áll: „Arra a híres kérdésre, vajon a bűnözési hajlam veleszületett-e, vagy nem, már most is azt válaszolhatjuk, hogy nem a bűnözési hajlam maga, hanem valószínűleg egy vagy más ösztön szokatlan erőssége teszi a konstitucionális alapot, amely aztán a társadalmi rendhez való alkalmazkodást megnehezíti, s az ily ösztönök megnyilvánulását megakadályozni vagy tompítani akaró szociális környezettel való összeütközésre, bűnözésre hajt.”²³ Ferenczi szociális érzékenységet jelzi, hogy a bűn jelenségkörét az ösztönkésztetések és a társadalom kettős hatásának tulajdonítja. Ebben elgondolása hasonlít Stekelére, aki „szociáletikai” szempontokról is beszélt. Viszont Ferenczi azt is írja, hogy „a bűnöző hajlam általában fejlődésbeli megakadás, vagy ősi fokokra való visszaesés megnyilvánulása.”²⁴ Ebben az írásában még nem ad kielégítő magyarázatot arra, hogy mi is okozza azt a fajta regressziót vagy fixációt, ami ilyen következményekkel jár, de magyarázata mindenesetre határozott elmozdulás a korábban ismertetett álláspontoktól. És fölsejlenek azok a megoldási javaslatok, amelyeket majd bő egy évtizeddel később *Klinikai Napló*jában fejt ki. „Megtörténhetik tehát, hogy egy normális hajlandósággal született gyermek korán bűnöző irányba terelődik, 'rossz gyerek' lesz, és mindenkire a született gonosztevő benyomását teszi, pedig a valóságban egész életén keresztül ún. *ismétlési kényszer* hatása alatt cselekszik, azaz kényszerűen, az élet legkülönbözőbb körülményei között előidézi újra meg újra azokat a traumatikus élményeket, melyek egykor 'bűnbe' kergették. A pszichoanalízis a régi konfliktus felújításával és kedvezőbb megoldásával az ismétlési kényszernek olykor sikeresen véget vet, s a betegnek nemcsak tüneteit, hanem jellemét is meggyógyítja. Ez a tény feljogosít rá, hogy némi reménységgel tekintsünk a kriminálterápia jövő fejlődése elé, különösen az eddig gyógyíthatatlannak tartott visszaeső bűnözőket illetően is.”²⁵ A traumatizáció, mint a bűnözési hajlam kiváltója, meglehetősen egyedi és új elgondolás. Ferenczi szerint, ahogyan a bűnözővé válás, úgy az erkölcsösség sem velünk született, hanem ösztöneink és a társadalom összjátékának köszönhető. E két erő egymásra kifejtett kölcsönös hatása dönti el, hogy mivé fogunk válni: bűnözővé vagy erkölcsös emberré. Érdekes módon Ferenczi az utóbbi lehetőséget az „agresszorral való azonosulás”-sal magyarázza: „az erkölcsiség nem kész szerkezet módjára kapcsolódik bele lelki életünk gépezetébe, hanem maga is csak a saját ösztönrezdüléseink ellen támadt visszahatásképpen jelentkezik. Más szóval, a pszichoanalízis ama jámboroknak ad igazat, akik azt mondják, hogy mindnyájan szegény bűnösök vagyunk. A különbség köztünk és a gonosztevő közt csak az, hogy az utóbbiban [...] nincs meg a képesség, hogy önző indulatait megfékezze. Minél erősebb valakiben az ösztönök követelése, annál szigorúbbnak kell erkölcsiségének lenni, hogy azzal sikeresen elbánni tudjon; s érthető, ha az éles önmegfigyelés és önfegyelem néha túlzott önbüntető hajlandósággá fajul.

A másokkal szemben való túlságos gyanakodás, bűnös cselekvések passzionátus kutatása végeredményben szintén úgy magyarázható, mint az ember saját ösztönei elleni védekezés és a kísérő rossz példa eltávolításának óhaja. [...] Az előbbi mondást, hogy mindnyájan szegény bűnösök vagyunk, bizvást kiegészíthetjük tehát Freud ama másik megállapításával, hogy a tudattalanban sokszor erkölcsösebbek is vagyunk, mint hisszük.”²⁶ Ugyanez az azonosulás oka lehet azonban a bűnözővé válásnak is. „Ebben az összefüggésben

²³ Ferenczi: 1982, 370.

²⁴ Ferenczi: 1982, 368.

²⁵ Ferenczi: 1982, 371. – kiemelés az eredetiben.

²⁶ Ferenczi: 1982, 376-377.

közlöm Freud professzor megállapítását, amellyel a bűnözők egy bizonyos típusát, a 'bűntudatból bűnözők'-et, különválasztotta. Megfigyelte, hogy *bizonyos embereknél a bűntudat van meg előbb, a büntett valami homályos nyugtalanságból ered, hogy a lelkifurdalás kínzó feszültségét, a belső gyötrődést kívülről jövő büntetéssel levezessék és enyhítsék.*²⁷

Az idézett munka egy másik alapgondolata az egészséges ember, a bűnöző és a neurotikus egymáshoz való viszonyát érinti. „Bűncselekmény elkövetése magában még nem biztos jele az abnormitásnak, hiszen számtalan olyan körülmény fordul elő, amely a legegészségesebb embert is máskor büntetendőnek ítélte, antiszociális tetteire ragadhatja. A többi esetre vonatkozólag, amelyeket tehát abnormisoknak ismerünk meg, felmerül a kérdés, vajon a bűnözés a neurózis különös fajtája-e, vagy csak a már ismert kórcsoportok különös veszedelmes formája.

A cselekvések bizonyos területét a kriminálpszichológia és a neurózisok tana máris elvitatják egymástól. Az ún. *nemi perverziók* egyrészt törvény üldözte, tiltott cselekvések, minthogy a társadalomnak s egyeseknek biztonságát veszélyeztetik, másrészt alkalomadtán pszichoanalitikus kezelés tárgyát képezik, mint kóresetek.²⁸

A határ itt tehát – ahogyan már jeleztem –, nem egyszerűen bűnös és erkölcsös vagy bűnös és elmebeteg között húzódik meg: a bűnöző és a beteg ember közötti különbség sokszor és gyakorta önkényes címkézés eredménye, mint ahogyan sokszor az a normális és a beteg, avagy a normális és a bűnöző közötti különbségtétel is.

Más, az analitikus technikát érintő gyakorlati kontextusban jelenik meg a bűn kérdése a *Klinikai Naplóban*. Bár számos korábbi gondolat visszatér, de itt az analizált bűne és az analitikus bűne szorosan összefonódik, és konkrétabb magyarázatot kapunk a bűnelkövetés és a bűntudat genezisére is. Ferenczit itt kevésbé érdekli a bűnöző és az erkölcsös ember közötti distinkció, annál inkább a normális és a beteg, az analitikus és az analizált szétválasztásának elméleti lehetősége vagy lehetetlensége, a „bűnös” meggyógyításának problémái és a társadalom képviselőinek – felnőttek és analitikusok – bűnei a gyermekekkel és a betegekkel szemben. Megjegyzem, Ferenczi itt a bűn fogalmát a kriminalisztikánál vagy a kriminálpszichológiánál sokkal tágabban értelmezi. Optimizmusának és pesszimizmusának egyaránt ez az oka.

Ami az optimizmust illeti: „A 'fiatalkori bűnök', tévedések, miután az ember fölébük kerekedett és analitikusan átdolgozta őket, még bölcsőbbé és óvatosabbá is tehetnek mindazoknál, akik nem éltek át ilyen viharokat.”²⁹

Hogy mi vezethet ehhez a változáshoz? A recept az ismétlési kényszer megfordítása, a gyógyító folyamatban az orvosnak kell ismételnie: „az analitikusnak [...] elkerülhetetlen feladata, viselkedhet, ahogy akar, lehet olyan kedves, amilyen csak akar, relaxáltathatja a beteget, ahogyan csak akarja, de eljön az idő, amikor a páciens elleni egykori gyilkosságot saját kezűleg kell megismételnie. De hogy különbséget tegyen az eredeti gyilkosság és e között, neki nem szabad tagadnia a bűnösségét; az analitikus bűn az, hogy az orvos nem képes az anyai gondoskodás, jószág, önfeláldozás tökéletes nyújtására, és ezáltal az annak idején éppen csak hogy megmenekült gondozásra szorulókat – mivel nem nyújt nekik elegendő segítséget – ismételten kiteszi az egykori veszélynek. Miután hagytuk, hogy a betegek kimerítően elmondják véleményüket rólunk és más gyilkosokról, ők maguk teszik fel a kérdést: hogy én mit válaszolnék erre? Válaszomban nyíltan elismertem, hogy nem voltam eléggé a segítségére, és nem titkoltam el azt, hogy ez mennyire fáj; továbbá megvallottam,

²⁷ Ferenczi: 1982, 374. – kiemelés az eredetiben.

²⁸ Ferenczi: 1982, 367. – kiemelés az eredetiben.

²⁹ Ferenczi: 1996, 35.

hogy mi férfiak – valójában közülünk még a legjobb orvosok is – a gyermek- és betegápolásban ügyetlenek vagyunk; a férfiakat környezetük és a többi fiú gyermekkoruktól kezdve arra neveli: ne mutakozzanak érzelmesnek, mert az nőies és gyermekes. A férfiak még akkor is mogorvák és közömbösek, ha kedvesek akarnak lenni. Mindazonáltal a mi őszinteségünk más, mint a szülők képmutató hallgatása.”³⁰ Ez a bizonyos őszinteség magában foglalja az analitikus bűneinek megvallását is, amelyek közül az érzéketlenség csak az egyik. Ez hozzátartozik a kölcsönös analízis, a „kétgyermek-analízis”³¹ lényegéhez. „A saját ’bűnök’ kölcsönös megvallása – azaz gyermekesen naiv őszinteség a felnőttek fölényessége és magamutogató jósága (képmutatás és fanatizmus) helyett – megnyugtatólag hat mind a gyermekre, mind az analizáltra, úgy érzik, hogy nem ők a rosszak és az örültek, amikor szabadon engedik természetes ösztöneiket, hanem a felnőttek a becstelének és vakok.”³²

Ebből a két idézetből is kitetszik, hogy a bűnözővé válás oka, az a bizonyos traumatizáció, amit az 1919-es írásban még nem részletezett, nem más, mint a környezet közönyössége, érzéketlensége és képmutatása. Ebben kell keresnünk a regresszió vagy fixáció okait. Az agresszorral való azonosulás kétféleképpen is kiválthatja a bűnöző hajlamot. Az első eset a felettes énnel függ össze: „bűntudatosnak érzi magát az ember. (Azonosulás a szeretett tárggyal, s eközben ugyanazon személy megvető gondolatainak és ítéleteinek átvétele: megvetem magam, ugyanúgy, ahogy ő megvetne, ha mindent tudna rólam [...]).”³³ Ezzel még maga Freud is egyetértene, noha nem ismerné föl mögötte a felnőtt bűneit. Mint ahogyan talán egyetértene a következő megjegyzés második felével is. „Eddig csak arról a bűntudatról volt szó, amely a büntetéstől való félelem helyébe lépve, felettes-Én intézményként szembehelyezkedik az Én és az ösztön-Én fennmaradó részével. A megfigyelés amellet szól, hogy akkor is felléphet nyomasztó bűntudat, ha az ember semmit sem vétett önmaga ellen.”³⁴

Amivel viszont bizonyára nem értene egyet, az a téma kibontása, s egyben átvezetés a bűnössé válás másik lehetőségéhez: „az idősebb személyek (felnőttek) részvétet keltő viselkedésükkel bűntudatosra tehetnek egy gyermeket, és gyámoltalanságában tartósan magukhoz köthetik, ez a helyzet azonban tudattalan gyűlöletet, sőt kriminális impulzusokat hívhat elő. Ezeknek az impulzusoknak egy része azután valóban meg is valósulhat [...].”³⁵ A mások bűnének átvétele, a „bűntelen bűnösség” és a bűnözővé válás összefüggéseinek Ferenczi itt egy kifejezetten pesszimista változatát fogalmazza meg. „Talán a megzavart Én kínjának csupán a támadó bűntudatának átérzése adja a bűnös jelleget. A tekintélyes személynek a tett elkövetése utáni viselkedése (hallgatás, tagadás, szorongó viselkedés), s hozzá még a gyermek fenyegetése arra jók, hogy a gyermeknek szuggerálják saját bűnössége és bűnrészessége tudatát.”³⁶ Röviden: az a bizonyos „főbűn” Ferenczinél nem más, mint a szeretetlenség és az értetlenség, ami személyiségfejlődésünket végzetesen befolyásolhatja. Válhatunk tőle örültté vagy szentté, de bűnözővé is, mint ahogyan elindíthat bennünket a „menekülés a progresszióba” folyamatában.

Befejezésül visszatérnék Freudhoz és Steinbeckhez. Freud azt írja: „Dosztojevszkij gazdag személyiségén belül négy arcot különböztethetünk meg: a költőt, a neurotikust, a moralistát és a bűnözőt.”³⁷ Azt hiszem Freud ezzel az emberiség „személyiségének” képét

³⁰ Ferenczi: 1996, 76.

³¹ Ferenczi: 1996, 79.

³² Ferenczi: 1996, 79-80.

³³ Ferenczi: 1996, 215.

³⁴ Ferenczi: 1996, 194.

³⁵ Ferenczi: 1996, 210.

³⁶ Ferenczi: 1996, 196.

³⁷ Freud: 2001, 285.

sűriti egyetlen ellentmondásos személyiségbe. Valószínűleg mindannyiunkban ott szunnyad az őrült, a szent, a bűnöző és a morálisan szublimáló alkotó/értelmező. Ha hiszünk Szondinak, létezik tudatos választás. Steinbeck viszont így kommentálja a Káin-történetet: „De mért érezzük magunkat jobban ettől a történettől? – Mert tőle származunk! Mert ez a mi ősapánk.! [...] A mi bűnünk egy része származásunk rovására megy. Végére is mit tehattunk, mit lehet tőlünk várni? Apánk gyermekei vagyunk. Vagyis, nem mi kezdtük.”³⁸ Hozzáteszem, úgy tűnik, sajnos, nem is mi fogjuk befejezni.

³⁸ Steinbeck: 1958, 299.

Irodalom:

- FELDMANN Sándor (1930): *A férfi ösztönelete*. Mai Henrik és Fia Könyvkiadó, Bp., 1930.
- FERENCZI Sándor (1982): *A pszichoanalízis és a kriminalitás*. In: *Lelki problémák a pszichoanalízis tükrében. Válogatás Ferenczi Sándor tanulmányaiból*. Magvető, Bp., 1982., 360-384.
- FERENCZI Sándor (1996): *Klinikai napló 1932*. Filum, Bp., 1996.
- FREUD, Sigmund (2001): *Dosztojevszkij és az apagyilkosság*. In: *Sigmund Freud Művei IX. Művészeti írások*. Filum, Bp., 2001., 283-303.
- FREUD, Sigmund (1995): *Totem és tabu. Tömegpszichológia. Társadalomlélektani írások*. Cserépfalvi, Bp., 1995. 23-157.
- FREUD, Sigmund (1982): *Rossz közérzet a kultúrában*. In: *Esszék*. Gondolat, Bp., 1982, 327-405.
- GARTNER Pál (1949): *Lélektan és kórlélektan mélypszichológiai megvilágításban*. Novák Rudolf és Társa, Bp., 1949.
- HÁRS György Péter (2003): *Mese az elfojtott erkölcsiségről és a kriminalitásról*. In: *Iskolakultúra*, 2003/11, 113-123.
- HÁRS György Péter (2007): *A lelkiismeretről. A lelkiismeret pszichoanalitikus fogalmának revíziója*. In: *Műhely*, 2007/3, 62-71.
- STEINBECK, John: *Édentől keletre*. Európa, Bp., 1958.
- SZONDI Lipót (1996): *Sorsanalízis és önvallomás*. In: *Szondi Lipót és Ferenczi Sándor munkássága. Thalassa* 1996/2, 5-38.
- SZONDI Lipót (1987): *Káin, a törvényszegő és Mózes, a törvényalkotó*. Gondolat, Bp., 1987.

Egy *Escherichia coli* járvány és a baktérium pathoadaptációjának története.

Összefoglaló a németországi Shiga-szerű toxint termelő EAEC járvány kapcsán az E. coli baktériumok patogén szerepéről (DAEC, EAEC, EPEC, EHEC, ETEC, EIEC, NMEC, UPEC) és pathomechanizmusairól

History of an *Escherichia coli* epidemic and bacterial patho adaptation

Prof. Dr. Cseh Károly Semmelweis Egyetem Népegészségtani Intézet

Dr. Kaszás Edit Károlyi Sándor Kórház I. Belosztály at al. (Semmelweis Egyetem Népegészségtani Intézet munkatársai: Dr. Alliquander A., Dr. Balázs P., Dr. Barczy Sz., Dr. Besenyei G., Dr. Csépe P., Dr. Dákay M., Dr. Forrai J., Dr. Horváth F., Dr. Jakabfi P., Dr. Janik L., Dr. Koncz J., Dr. Leffelholcz E., Dr. Lelkes M., Dr. Makara P., Dr. Pellet S.r, Dr. Péntes M., Dr. Sima Á., Dr. Somosi Gy., Dr. Terebessy A., Dr. Tompa A., Dr. Pongor V.
csehkar@net.sote.hu

Initially submitted October 05. 2012; accepted for publication December 15, 2012

Abstract:

In that review we summarize the genetics, pathomechanisms and virulence factors of the different pathogenic *E. coli* strains. Adhesion structures, adherence, invasion and resistance mechanisms, iron uptake and secretion systems, pathogenicity islands and toxins of the *E. coli* pathovariants are delineated focusing on the recent advances in that field. We characterize the specific features of the O104:H4 *E. coli* outbreak in 2011 in Germany

Kulcsszó: *Escherichia coli*, járvány története, pathoadaptáció, tipizálás,

Keywords: *Escherichia coli*, history of epidemic, patho adaptation typing

*

Tartalom

Összefoglalás/Summary

Az *E. coli* baktériumok okozta fertőzések egészségügyi jelentősége

A 2011 évi Németországban kitört hasmenés járványról röviden

A Franciaországban megfigyelt betegség cluster

ECDC állásfoglalások

Az *E. coli* baktérium törzsek megismerése

Az NCBI *E. coli* adatbázis, az ismertebb törzsek adatai

Egyéb adatbázisok

Az patogén *E. coli* törzsek által okozott kórképek

A patogén *E. coli* törzsek pathomechanizmusa

DAEC

EAEC

EHEC

EPEC

EIEC

ETEC

NMEC

UPEC

A patogén *E. coli* törzsek virulencia faktorai

Adhéziós struktúrák, adherencia tényezők adhéziós mechanizmusok

Invazivitás

Vasfelvételi rendszerek

Rezisztencia mechanizmusok, acidikus rezisztencia, tellurit rezisztencia

Bakteriális szekréciós rendszerek, szekretált fehérjék

T1SS

T2SS

T3SS

T4SS

T5SS autotranszporterek, SPATE-k

T6SS

T7SS

Pathogenicitási szigetek

Toxinok

Shiga toxin szerkezete, receptorai, retrográd transzportja, hatásmechanizmusa

Shiga toxint termelő törzsek epidemiológiai adatai

E. coli törzsek tipizálási, szubtipizálási módszerei

A németországi O104:H4 járvány

*

Az *Escherichia coli* felelős az USA-ban a kórházi gyógykezelést igénylő klinikai fertőzések 17,3 %-ért. Ebben a tekintetben a második leggyakoribb kórokozó a *Staphylococcus aureus* után (18,8 %-os előfordulás). **Az ambuláns kezelést igénylő fertőzések kórokozói között pedig a leggyakoribb (38,6 %-os előfordulás).** Az utóbbi évtizedek során új patogén *E. coli* törzsek megjelenését figyelték meg. Ezek közé tartozik a hasmenést és hemolitikus urémiás szindrómát (HUS) okozó O157:H7 törzs. Emelkedett a húgyúti pathogenitású *E. coli* törzsek okozta fertőzések száma is. **Az USA-ban az *E. coli* okozta húgyúti fertőzésekben évente mintegy 7200 személy hal meg. Az *E. coli* bakteriémiával járó fertőzések során pedig évente 36 000 - 40 000 haláleset fordul elő. Világszerte évről-évre mintegy 1 millió egyén, leginkább gyermekek és immunkompromittált betegek halálát okozza hasmenéssel járó *E. coli* fertőzés.**

Másrésről a legtöbb bélrendszerből izolált *E. coli* törzs ártalmatlan, kommenzális bélflóra lakó, egészséges egyének és állatok bélflórájának tagja. Az ubiquiter, bélflórában jelenlévő *E. coli* törzsek azonban hatalmas rezervoirt képeznek, amelyekből folyamatosan új patogén törzsek jönnek létre. Ezt a folyamatot az *E. coli* törzsek két tulajdonsága okozza. Emberhez adaptálódott humán, kommenzális bélflóra lakóként jelen vannak a humán populációban, valamint az állatvilágban. Emellett természetes jellemzőjük genetikai állományuk kicserélődő képessége is, amelynek következtében genetikai diverzitásuk nagyfokú. A rezervoír kollektív genomjának patogén tulajdonságokat közvetítő génjeit felvéve alakulnak ki az újabb kórokozó baktérium törzsek.

A németországi *E. coli* járvány a kezdeti klinikai tünetek alapján EHEC (enterohemorragiás *E. coli*) járványnak tűnt. A kórokozó azonban nem egy típusos EHEC szerovariáns (pl. az O157:H7) volt, hanem egy korábban ritkán, egy-egy alkalommal betegséget előidéző kórokozó, az *E. coli* O104:H4 szerotípusa.

A molekuláris vizsgálatok, a baktérium kromoszóma és a törzs három plazmidjának szekvencia analízise feltárta, hogy egy *stx2* gént (*stx_{2a}*) akvirált EAEC (enteroaggregatív *E. coli*) törzsről van szó, amely plazmidon kódolt ESBL (extended spectrum beta lactamase, kiterjedt spektrumú béta laktamáz) típusú rezisztencia mechanizmusokat (CTX-M 15, TEM 1), ritka aggregatív adherencia fimbria géneket (aggregative adherence fimbria type 1, AAF/I), valamint három SPATE-t (serin protease autotransporter, SepA, SigA és Pic) is tartalmaz.

A járvány típusos globalizációs sajátosságokat is mutatott. HUS (hemolitikus urémiás szindróma) esetek Európa több országában is előfordultak, a németországi esetek mellett Ausztriában (HUS 1, nem HUS 4), Csehországban (nem HUS 1), Dániában (HUS 9, nem HUS 14), Franciaországban (HUS 8, nem HUS 10), Görögországban (nem HUS 1), Luxemburgban (HUS 1, nem HUS 1), Hollandiában (HUS 4, nem HUS 7), Norvégiában (nem HUS 1), Lengyelországban (HUS 2, nem HUS1), Spanyolországban (HUS1, nem HUS1), Svédországban (HUS 18, 1 halálesséssel, nem HUS 35), az Egyesült Királyságban (HUS 3, nem HUS 3), Svájcban (nem HUS 3), Kanadában (nem HUS 1), az Egyesült Államokban (nem HUS 5), a 2011. június 29-i adatok szerint, az előzetesen a járványos területen, Németországban járt személyek között (ECDC Directors' presentation. Understanding the 2011 EHEC/STEC outbreak in Germany. ICAAC Conference, 17 September 2011, Chicago, USA).

Franciaországban június 3-án az Institute de Veille Sanitarie 10 esetet jelentett, korábban Németországból hazatért személyek között.

Június 24-én ugyanez az intézet az aquitaniai régióból további 10 (közülük 8 HUS) esetet jelentett, amelyek közül 7 Bégles város környékén történt, függetlenül a németországi esetektől. 8 HUS esetet kezeltek két Bordeaux-i kórházban. A hírügynökségek jelentése szerint a Bégles környéki esetek közül hatan június 8-án egy biocsíra fesztiválon vettek részt.

Látszólag a németországi járványtól független clusterről volt szó (EFSA/ECDC JOINT RAPID RISK ASSESSMENT. Cluster of haemolytic uremic syndrome (HUS) in Bordeaux, France, 29 June 2011. Updated from 24 June).

A németországi járvány közvetítőjeként több növényi termék vetődött fel, eleinte uborka, babcsíra, lóherecsíra.

Bizonyossággal azonban sem a rezervoirt, sem a rezervoírból való kikerülési utat, sem a közvetítőt nem sikerült azonosítani. Biztos adatokkal csak az epidemiológiai lánc két tagjáról, a kórokozóról és a megbetegedettekről rendelkezünk.

Az European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) több jelentést is kiadott a németországi *E. coli* STEC járvánnyal kapcsolatban (ECDC Rapid Risk

Assesment Outbreak of Shiga toxin producing *E. coli* (STEC) in Germany Update 14, June 2011.).

Ebben hangsúlyozták, hogy megelőzően 250 O szerotípusú *E coli* törzs esetében detektáltak shiga toxin termelést és 100 feletti volt az emberi betegséget okozó szerotípusok száma. Korábban klinikailag az O157:H7 törzseket tartották a legfontosabb kórokozónak, de a STEC fertőzések közel 50%-át nem O157 szerotípusok okozták. Leírták, hogy a STEC fertőzés akut gastroenteritis tüneteivel jelentkezik, gyakran társul enyhe lázzal, néha hányással. A hasmenés a legtöbb esetben enyhe és magától megszűnik, a betegek legtöbbször 1-2 napon belül meggyógyulnak. A STEC O157 törzzsel fertőződött gyerekek mintegy 15%-ában fejlődik ki súlyos szövődményként HUS. Ez az arány a felnőttek esetében sokkal kisebb. A HUS súlyos, gyakran halálos kimenetelű kórállapot, komplett klinikai tünetcsoportja akut veseelégtelenség, hemolitikus anémia és thrombocytopenia klinikai következményeiből tevődik össze. A HUS kialakulását általában hasmenés előzi meg, amely gyakran véres (Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. Lancet 2005; 365: 1073–86).

A STEC hasmenés súlyosságát több tényező határozza meg, közöttük az *E. coli* szerotípus (a szerzők megjegyzése: valójában a patogenitási faktorok jelenléte a meghatározó), a beteg kora, és a fertőzés csíraszama. 5 éven aluli gyermekek rizikója a HUS kialakulására magasabb és a gyermekek halálozási kockázata a dehidráció és a septicémia következtében nagyobb. A STEC infekciót fertőzött élelmiszerek, víz, állatkontaktus, vagy emberről-emberre (szorosabb kontaktus a családon belül, a gyermek centrumokban, az idősek otthonában) történő átvitel következtében akvirálják. A STEC fertőzések kezelése alapvetően a rehidráción alapul. Az antibiotikus terápia ellentmondásos, mert az antibiotikumok képesek aktiválni a shiga toxin felszabadulását (lásd a későbbiekben) és ezért klinikai állapotromlást és HUS fellépését idézhetik elő.

A STEC fertőzések az EU-ban epidemiológiai surveillance körébe tartoznak. 2009-ben 3573 bejelentett STEC infekció fordult elő, amelynek felét *E. coli* O157:H7 szerotípus okozta, 242 HUS eset alakult ki. A németországi járvány kórokozója shiga toxin 2A termelő *E coli* O104:H4 szerotípusú törzs volt. Ezt a ritka szerotípust ezt megelőzően csak néhány STEC és HUS esetben írták le, azonban sohasem élelmiszerekkel kapcsolatban. A kitörésért felelős törzs a STEC virulencia faktorok szokatlan kombinációját tartalmazta, stx2 gén pozitív volt, továbbá jelen voltak a baktériumokban aat, aggR gének, amelyek az EAEC törzsek jellemzői. Az EAEC rendszerint elhúzódó vizes hasmenéssel jár, elsősorban a fejlődő országokba látogató utazók és gyermekek között fordul elő. A STEC és az EAEC pathotípusok kombinációja igen ritka, korábban Francia gyermekekben írtak le egy O111:H2 szerotípus által okozott HUS járványt. A 2011-es német járványból izolált törzs multidrug rezisztenciát mutatott, plazmidon kódolt CTX M15 ESBL-t termelt. PFGE (pulse field gel electrophoresis tipizálás) vizsgálattal a német és dán betegekből izolált törzsek azonosnak bizonyultak.

Korábban az O104:H4 törzs nem volt jelen élelmiszer okozta járványokban és nem került kimutatásra állatokban sem. A virulencia faktorok kombinációja arra utal, hogy a törzs inkább humán, mint állati eredetű. Május 17 - június 13 között 817 HUS esetet jelentettek a járvánnyal kapcsolatban, amelyből Németországban 781 fordult elő. Az összes HUS eset 69%-a nőkben fordult elő, és életkor tekintetében az esetek 88% - a 20 évnél idősebbekben lépett fel. Az előfordult esetek többségében Hamburg és Alsó-Szászország északi részén, Mecklenburg, Nyugat Pomeránia és Schleswig- Holstein tartományokban való tartózkodás szerepelt a kórtörténetben. Három eset az előző területeken tartózkodó egyénnel való kontaktus révén volt magyarázható (dán, lengyel, norvég).

Május 26-án a hamburgi Közegészségügyi Intézet közleményt adott ki, amelyben arról számoltak be, hogy két, Spanyolországból származó uborkán STEC jelenlétét mutatták ki. A

későbbiekben bejelentették, hogy ezek nem a járványt okozó törzsekből származtak. Május 27-én feltételezett epidemiológiai evidenciák alapján a Robert Koch Intézet és a Német Szövetségi Rizikóértékelő Intézet (BFR) azt nyilatkozta, hogy a járvány nyers zöldségek fogyasztásával áll összefüggésben, és elsősorban uborka, paradicsom, és saláta került gyanúba. Azt tanácsolták a lakosságnak, hogy kerüljék ezeknek a zöldségeknek a fogyasztását. A német járvány vizsgálatában szövetségi szinten három nagy intézet töltött be vezető szerepet, a Robert Koch Intézet (közegészségtan), a BFR (az élelmiszerekkel kapcsolatos rizikó), és a BVL, a Szövetségi Fogyasztóvédelmi és Élelmezésbiztonsági Hivatal (a tápláléklánc biztonságával kapcsolatos vizsgálatok). A Robert Koch Intézet epidemiológiai vizsgálatokat, eset-kontroll tanulmányokat és ezek metaanalízisét, a clusterek vizsgálatát, és kohors típusú tanulmányokat végzett. A nyomkövetési vizsgálatokban (traceback investigation) a termelőket, a forgalmazókat és az eladókat vizsgálták át. Feltárták a STEC HUS esetek korábbi ételkészítési anamnézisét. Ennek alapján az adatok arra utaltak, hogy a STEC HUS járvány fellépésével néhány helyi termelőtől származó csíraféle fogyasztása állhat összefüggésben. 55 betegség cluster (egymással kapcsolatban álló esetek) közül 33 összekapcsolható volt a csírafogyasztással összefüggő táplálék láncolatban. 2011. június 10-én a három szövetségi intézmény együttes megállapítást tett közzé, amelyben felhívta a figyelmet a csírafogyasztástól való tartózkodásra, egyidejűleg feloldotta az uborka, a paradicsom és a saláta fogyasztással kapcsolatban tett tilalmi javaslatát. Több száz mintát vettek a gyanúba került csíratermelő mezőgazdasági területekről, amelyek között volt csíra, mag, víz, és egyéb környezeti minta, de az O104:H4 STEC pathogén törzset egyetlen mintában sem találták meg. Mindössze egy nyers csíramintán mutatták ki a betegséget okozó O104:H4 törzset, amelyet egy családi háztartásból származó nyitott szemetes zsákban találtak. A család tagjai egyébként megfertőződtek a kórokozóval.

A németországi STEC járvány ezideig a második legnagyobb ilyen kitörés a világon. A legnagyobb kitörés során a Sakai EHEC törzs (később részletesen ismertetjük) több mint 6000 iskoláskorú gyermeket (több mint 9000 személyt) fertőzött meg Japánban, és a közvetítő a fehér retek csíra volt. Az ECDC közlemény a kockázat értékelés kapcsán hangsúlyozta, hogy epidemiológiai szempontból a járvány sajátossága, hogy 88%-ban 20 év feletti emberek, és 2/3 részben nők betegedtek meg, amit azzal magyaráznak, hogy Németországban az utóbbi időben megnőtt a csírafogyasztás iránti érdeklődés. Az is a járvány jellemzője, hogy a fertőző forrással történő expozíció csak Észak-Németországban fordult elő, és nem mutatkozott annak jele, hogy Németországon kívül történt volna fertőzött ételkészítés. Három esetben felvethető, hogy Németországból visszatért utazókkal való direkt kontaktus következtében alakult ki a kórkép (ECDC RAPID RISK ASSESSMENT UPDATE. Outbreak of Shiga toxin-producing *E. coli* (STEC) O104:H4 2011 in the EU 8 July 2011 (updated from 29 June). Hangsúlyozták, hogy az ételkészítési láncban dolgozó személyek a lánc minden szintjén, a fogyasztók pedig az élelmiszerek kezelése során tartsák be a személyi higiénés előírásokat, amelyek között a kézmosás kiemelkedő jelentőségű. Javasolták a nyersen fogyasztott zöldségek bő vízzel történő lemosását, ha lehetséges, a meghámozást, valamint minden intézkedés elvégzését annak elkerülésére, hogy a nyersen fogyasztott élelmiszerek enterális patogénekkel kontaminálódjanak. Felhívták a figyelmet, hogy a csírafogyasztás közvetítője lehet enterális patogének okozta járványoknak és a patogének jelen lehetnek a magvakon is, amelyekből a csírákat növesztik. Azt tanácsolták a lakosságnak, hogy kerüljék az otthoni csíranövesztést és annak fogyasztását. Az EU tagországokban pedig szükségesnek tartják a folyamatos monitorizálást, illetve olyan laboratóriumok fenntartását, amelyek képesek a kórokozók gyors azonosítására.

Az Országos Epidemiológiai Központ az Epiinfo hasábjain a németországi *E. coli* enteritis és HUS járványról több alkalommal adott tájékoztatást (pl. Országos Epidemiológiai Központ. EPINFO 18. évfolyam 20. szám 2011. május 27. Shiga toxin termelő *E. coli* (STEC) által okozott járvány Németországban. 209-214).

Az EFSA (European Food Safety Authority) és az ECDC közös kockázatértékelésben számoltak be 2011. június 29-én a Franciaországban, Bordeaux-ban kialakult HUS clusterről. Június 24-én alakult ki az első, véres hasmenéssel és HUS-val társuló betegség cluster 8 betegben, Bordeaux környékén. Június 28-ra ebben a régióban 15 véres hasmenést és HUS előfordulást észleltek. Közülük 11-en Bégles-ben vettek részt egy nyilvános közösségi eseményen, 9-en fogyasztottak csírákat (lucerna), rukkolát, mustárt. A 15 beteg közül 8 esetben alakult ki HUS, ezek közül hét 31-64 év közötti nő volt, 11 betegnél a betegség kialakulása 7-12 nappal később jelentkezett. Három betegnél azonosították az O104:H4 *E. coli* törzset. A szerotípuson kívül a német törzsszel hasonlóságot mutatott az antibiotikum rezisztencia profil is. A csírákat helyi mezőgazdasági létesítményekben növesztették Franciaországban és nem volt kapcsolat a németországi járvány kapcsán felmerült mezőgazdasági létesítményekkel. A kezdeti vizsgálatok azt mutatták, hogy a franciáországi csírák magjait egy UK-ban működő társaság forgalmazta. Június 28-án Svédországban is előfordult egy eset, amelyet *E. coli* O104:H4 törzs okozott, de semmilyen kapcsolat nem volt kimutatható sem Németországban járt személyekkel, sem csírafogyasztással. Az EU visszakövetési vizsgálatok előzetes adatai felvetették, hogy a lucerna magvakat (fenugreek, görögszéna) 2009-2010-ben Egyiptomból importálták, és esetleg a 2009-es import a francia, a 2010-es import a német kiotöréssel lehet kapcsolatban. A legutolsó svéd esetet azonban ez sem magyarázza meg. Mindenesetre a visszakövetéses tanulmányok hangsúlyozzák az élelmiszerlánc összetettségét és a visszakövetés nehézségeit, mert számos forgalmazón, kiskereskedőn, eladón keresztül érkezik meg a termék a mezőgazdasági intézményekhez. Figyelemre méltónak tartják azt is, hogy a csíráztatásra használt magvak gyakran magkeverékként érkeznek és az ismételt átsomagolások során történhet keresztkontamináció. Az ECDC közlemény összefoglaló részében hangsúlyozza, hogy a görögszéna csíra lehet az O104:H4 fertőzésnek közös közvetítője Németországban és Franciaországban (EFSA/ECDC JOINT RAPID RISK ASSESSMENT. Cluster of haemolytic uremic syndrome (HUS) in Bordeaux, France, 29 June 2011. Updated from 24 June, Enter-net Quarterly VTEC Report 2007/1 January-March 2007, Enter-net Quarterly VTEC Report 2007/2 April-July 2007, FoodNet Population Survey, 2006-2007). A németországi járvány részletei az összefoglaló végén találhatóak.

Az *E. coli* baktérium leírója **Theodor Escherich** (1857-1911) osztrák gyermekgyógyász és bakteriológus volt.



Theodor Escherich (1857-1911)

A kép forrása: Internet

Habilitációs tézisében az enterobakteriumok szerepét tárgyalta az emésztés fiziológiájában. Escherich 1885-ben a baktériumot *Bacillus coli communis*nek nevezte. Az *Escherichia coli* elnevezés részben Migulatól (1895, *Bacillus coli*), részben Castellánitól és Calmerstől (1919, *Escherichia coli*) származik, hivatalosan csak 1958-ban lett ez a baktérium neve.

Az *Escherichia coli* species tudományos klasszifikációja szerint a baktériumok domainjébe, a proteobaktériumok phylumába, a gamma proteobaktériumok osztályába, az enterobacterales rendbe, az enterobacteriaceae családba, az escherichia genusba tartozik.

Az Escherich által vizsgált eredeti törzs elveszett, egy újabb törzs (neotípus) a jelenleg kiválasztott reprezentatív alaptörzs, az ATCC11775 (American Type Culture Collection), vagy NCTC9001 ([National Collection of Type Cultures](http://www.nctc.org)). Csirkékben patogén, szerotípusa O1:K1:H7. A legtöbb vizsgálatban jelenleg az O157:H7, a K12 MG1655 és a K12 W3110 szerepel reprezentatív *E. coli* törzsként.

Több mint 100 millió éve vált szét az Escherichia és a Salmonella genus, amely megfelel a gazda élőlények divergenciájának, az Escherichia-é az emlősök, a Salmonella-é a madarak és reptiliák. Ezt követően 20-30 millió évvel ezelőtt az ős Escherichia törzs öt speciesre vált szét, az *E. albertii*-, az *E. coli*-, az *E. fergussonii*-, az *E. hermannii*-, és az *E. vulneris*-re.

A baktérium Gram negatív festődésű. A módszer Hans Christian Gram (1853-1938) dán kutató munkájának eredménye, aki 1884-ben felfedezte, hogy a baktériumokat két csoportra lehet osztani aszerint, hogy a festési eljárással lilára festhetők-e, vagy sem. Gram-pozitív baktériumok azok, amelyek kék/lilára színeződnek és Gram-negatív baktériumok azok, amelyek rózsaszín/piros színt kapnak.

Az *E. coli* fakultatív anaerob, sporát nem képez, pálcika alakú, 2 µm hosszú, 0,5 µm átmérőjű, optimális növekedési hőmérséklete 37 °C, de néhány laboratóriumi törzs képes 49 °C-ig terjedő hőmérséklet tartományban szaporodni. Peritrich csillói vannak és a törzsek általában motilisek.

Élettani tulajdonságai alapján ismerik fel, mivel sok más faj hasonlít hozzá.

A széklet tenyésztés során az *E. coli* baktériumok tenyésztése MacConkey agaron, eosin metilénkék (EMB) tartalmú agaron, illetve összetett, chromogént tartalmazó agaron (pl. Oxoid Brilliance *E. coli*/coliform Selective Agar) történik, amelyeken az Enterobacteriaceae család, illetve az *E. coli* család szelektíven nő, és biokémiai jellemzői révén azonosítható.

Az *E. coli* törzsek 90% - a laktóz fermentáló, de számos diarrhogen *E. coli* törzs laktóz negatív. Az *E. coli* törzsek 99% - a indol pozitív.

Ha sok baktériumot várnak, akkor a mintát **MacConkey-agarra (Alfred Theodore MacConkey, 1861-1931, brit bakteriológus, a liverpooli Királyi Szennyvíztároló Intézet munkatársaként fejlesztette ki a bélbaktériumok tenyésztésére és izolálására alkalmas, róla elnevezett táptalajt) oltják**, ha keveset, akkor összetett táptalajon tenyésztik a baktériumokat.

A MacConkey-agar sötétvörös baktériumkolóniáinak élettani tulajdonságait **IMViC**-teszttel (mikrobiológiai laboratóriumi teszt a coliform baktériumok azonosítására, I-indol, M-methyl red pH indikátor, V- Voges-Proskauer test /alfa naphthol és KOH, i: hozzáadott betű, C-citrát) vizsgálják tovább azonosítás céljából.

Az altípusok megállapítására szerológiai vizsgálatokat végeznek. Az egyes törzseket azonosító gyorsesztek ELISA (enzyme linked immunosorbent assay)- vagy PCR (polymerase chain reaction)-eljáráson alapszanak.

A specifikus virulencia faktorok megismerése előtt a pathogén törzsek azonosítása szerotipizálással történt. Kauffman 1944-ben kidolgozott szerotipizálási sémája módosított formában ma is használatos. A szomatikus (O), flagelláris (H) és a kapszuláris (K) felszíni antigén profil szolgál azonosításra. Az O antigének határozzák meg a szerocsoportokat. A K antigén jelenlétének kimutatása eredetileg annak alapján történt, hogy ha a törzs nem mutatott agglutinációt az O antiszérummal, melegítették a mintát, és ezután a törzs agglutinálhatóvá vált. A későbbiekben a protein struktúrák, így a fimbrális antigének is kikerültek a K antigének közül és F jelölést kaptak. K antigénként csak az acidikus poliszaccharidok maradtak meg.

Az O és H antigének definiálják az izolátumok szerotípusát. Egyes specifikus szerocsoportok bizonyos klinikai tünetcsoportokkal mutatnak kapcsolatot. Nem maguk a szerológailag detektálható antigének a virulencia tényezők, de azonosítható kromoszomális markerekként szerelnek, amelyek jelenléte specifikus virulenciájú klónokra utalhat.

A hasmenést okozó *E. coli* törzsek jellemző O és H antigénjei Nataro közlése alapján (Nataro JP, Kaspar JB. Diarrhaegenic *Escherichia coli*. Clin Microbiol Rev 11, 142-201, 1998.).

	O szerocsoport	társult H antigének
ETEC	O6	H16
	O8	H9
	O11	H27
	O15	H11
	O20	NM
	O25	H42, NM
	O27	H7
	O78	H11, H12
	O128	H7
	O148	H28
	O149	H10
	O159	H20

	O szerocsoport	társult H antigének
	O173	NM
EPEC	O55	H6, NM
	O86	H34, NM
	O111	H2, H12, NM
	O119	H6, NM
	O125ac	H21
	O126	H27, NM
	O127	H6, NM
	O128	H2, H12
	O142	H6
EHEC	O26	H11, H32, NM
	O55	H7
	O111ab	H8, NM
	O113	H21
	O117	H14
EAEC	O157	H7
	O3	H2
	O15	H18
	O44	H18
	O86	NM
	O77	H18
	O111	H21
	O127	H2
	O?	H10
	O28ac	NM
EIEC	O29	NM
	O112ac	NM
	O124	H30, NM
	O136	NM
	O143	NM
	O144	NM
	O152	NM
	O159	H2, NM
	O164	NM
	O167	H4, H5, NM

1. Táblázat EAEC O szerotípusok még: O55, O125, O126, és O128, NM: non motile

A coli és a coliform baktériumok képesek DNS-üket bakteriális konjugáció, transzdukció és transzformáció révén átadni más baktériumoknak, ami lehetővé teszi a genetikai állományuk

horizontális terjedését a meglévő populációban. A jelenségnek szerepe van a közelmúltban lezajlott németországi járvány során izolált újnak tartott species létrejöttében.

Ilyen folyamat játszhatott szerepet a Shiga toxin Shigellából az *E. coli* törzsbe, pl. az O157:H7-be való átkerülésben, ami bakteriofág közvetítésével történt.

Az *E. coli* speciesen belül rendkívül nagyfokú a fenotípus és a genotípus diverzitása. Nagyszámú *E. coli* izolátum genomjának a szekvencia analízise azt mutatta, hogy a genom mindössze 20%-a közös valamennyi törzsben. Evolúciós és filogenetikai szempontból négy *Shigella* species (*S. dysenteriae*, *flexneri*, *boydii*, *sonnei*) rokonítható az *E. coli* törzsekkel (a taxon álruhában jelenség), viszont két coli törzs, az *E. albertii* és az *E. fergussonii* távolabbi képviselők.

A genom plaszticitása miatt új coli törzsek alakulhatnak ki természetes biológiai folyamatok, mutációk, génduplikációk, és horizontális génátvitel révén.

Az első komplett *E. coli* genom DNS szekvenciát, az MG1655-t **Frederic Blattner** 1997-ben publikálta a Science hasábjain.



Frederick Blattner

A kép forrása: Internet

(Blattner FR, Plunkett G, Bloch CA, Perna NT, Burland V, Riley M, Collado-Vides J, Glasner JD, Rode CK, Mayhew GF, Gregor J, Davis NW, Kirkpatrick HA, Goeden MA, Rose DJ, Mau B, Shao Y. The complete genome sequence of *Escherichia coli* K-12. Science 1997, 5, 1453-1462.)

A pathogén *E. coli* törzsek számos virulencia stratégiával rendelkeznek, és ezeket képesek egymásnak átadni. Valamennyi pathovariánsnak megvannak a sajátos virulencia faktorai, amelyek az elmúlt időszakban váltak ismertté. Mobilis genetikai elemek felvétele, illetve kiválása a baktériumok genomjából alakítja ki a pathogén baktériumok végleges génösszetételét. A horizontális géntranszfer fontos mechanizmus a virulencia faktorok átvitelében az egyes pathovariánsok között. Ezek a pathogenitást alakító gének alapvető fontosságúak a baktériumok alkalmazkodásában és túlélésében különböző körülmények között. A virulencia gének nagyobb clusterekben ún. pathogenicitási szigeteken (pathogenicity islands, PAI) helyezkednek el, előfordulhatnak plazmidokon, és mobilis elemek révén integrálódhatnak a baktériumok kromoszómájába is. A virulencia gének általában nincsenek jelen nem pathogén baktérium törzsekben. A PAI-k illetve, a bennük

jelenlévő gének általában mobilis genetikus elemek, inzerciós szekvenciák, transzpozonok, vagy bakteriofág szekvenciák által határolt területeken helyezkednek el, és gyakran tRNS gének szomszédságában inzertálódnak. Az *E. coli* törzsek virulencia génjei elhelyezkedhetnek a PAI-kon kromoszomálisan, a plazmidon, vagy a profágok területén (ezek is kromoszomálisan lokalizáltak). A legtöbb profág defektív, de képes lehet infektív partikulum kialakítására is. A horizontális géntranszfer következtében a recipiens baktérium kolóniában a szelektív környezeti nyomás olyan variánsokat alakít ki, amelyek a szelekciós tényezők jelenlétében is képesek túlélni. Ez a folyamat szelektálja az egyre virulensebb kórokozó organizmusokat, amelyek végül epidemiákat okozhatnak, mint az EHEC (enterohaemorrhagic *E. coli*) és EIEC (enteroinvasive *E. coli*) törzsek. Jelenleg úgy gondolják, hogy a pathovariánsok evolúciója nem baktérium sejtvonal specifikus módon alakul. Az EHEC törzsek virulencia faktorai egymástól függetlenül, különböző *E. coli* speciesekből kerültek át az adott virulens törzsbe. A patogén *E. coli* törzsek egymástól genetikusan különböznek, genomjuk akár 1 millió bázissal is nagyobb lehet, mint a kommenzális izolátumoké, főként azért, mert különféle PAI génclustereket akviráltak. A szekvencia analízis alapján úgy gondolják, hogy a coli törzsek core genomja mintegy 2200 génből áll. A pangenom pedig ezen kívül még több mint 13000 génből áll. A legtöbb *E. coli* patogén törzs több mint 5000 gént tartalmaz, amelynek csak a fele a core genom része.

Ennek következtében a patogén izolátumokban jelentős mértékű genetikai diverzitás és plaszticitás figyelhető meg. Az UPEC (uropathogenic *E. coli*) CFT073 törzs genomja 13 genomikus szigetet tartalmaz, amely a génállomány több mint 13%-a. Érdekes módon azonban a virulencia faktorok megoszlása az UPEC izolátumok között heterogén, nem csupán egy faktor felelős az uropathogenezisért. A komparatív genom analízis 131 UPEC specifikus gént azonosított, amelyek leg többjében jelenleg hipotetikus protein génje.

Az EPEC (enteropathogenic *E. coli*) törzsek komplett genom szekvenciájának megismerése alapján kiderült, hogy az *E. coli* K12 törzshöz képest 400-val több gént tartalmaznak. Az EPEC izolátumok azonban az EHEC O157:H7 törzshöz képest 650 génnel, az UPEC CFT073 törzshöz képest 770 génnel tartalmaznak kevesebbet. Úgy látszik, hogy az EPEC törzsek pathogenitáshoz nyilvánvalóan kisebb virulencia faktor repertoár szükséges, mint a többi pathovariáns számára.

Az EIEC törzsekben van jelen a legtöbb rekombináció és pathoadaptáció. A pINV (p plazmid, inv invasion) virulencia plazmid biztosítja horizontális géntaszfer révén az invazivitást az EIEC törzsek számára, azonban ezen kívül még egy genom deléción, az ún. fekete lyuk, a lizin dekarboxiláz gént (*cadA*) tartalmazó génterületen is szükséges az intracelluláris életstílushoz történő adaptációhoz. Ennek alapján nyilvánvaló, hogy gének elvesztése és akvirálása egyaránt hozzájárul az *E. coli* pathovariánsok kialakulásához és genetikai diverzitásához.

Jelenleg az NCBI (National Center for Biotechnology Information, www.ncbi.nlm.nih.gov) adatbázisában 235 *E. coli*, 24 O104:H4, 28 O157:H7 EHEC és ezen kívül még 9 STEC termelő *E. coli* törzs szekvenciája található meg.

A genom szekvencia 80%-a a különböző speciesekben rendkívül változó. Az individuális genomok általában 4000-5500 gént tartalmaznak, de az *E. coli* baktériumokban talált különböző gének össz. száma, a pangenom több mint 16000 gén. A jelenleg uralkodó elképzelés az, hogy az *E. coli* pangenom kétharmada más speciesekből származik, és horizontális géntaszfer révén került át *E. coli* törzsekbe.

A baktériumokban jelen lévő plazmidok szekvencia adatai is megtalálhatók az adatbázisban. Több izolátum nem betegekből származik, laboratóriumi törzsek, referencia/összehasonlítási célokat szolgálnak.

A Shigella törzsek filogenetikailag igen közeli rokonságban állnak az E. coli törzsekkel. Az enteroinvazív, enteroaggregatív és enterohemolitikus E. coli törzsek számos közös virulencia pathomechanizmussal rendelkeznek.

Az NCBI adatbázisban szereplő ismertebb *E. coli* törzsek genomjának néhány adata:

[*Escherichia coli* O157:H7 str. EC4115, komplett genom](#) 5,572,075 bp circularis DNS
[*Escherichia coli* O157:H7 str. TW14359, komplett genome](#) 5,528,136 bp circularis DNS
[*Escherichia coli* O157:H7 str. Sakai DNA, komplett genom](#) 5,498,450 bp circularis DNS
[*Escherichia coli* O157:H7 EDL933, komplett genom](#) 5,528,445 bp circularis DNS
[*Escherichia coli* O55:H7 str. CB9615, komplett genom](#) 5,386,352 bp circularis DNS
[*Escherichia coli* E24377A, komplett genom](#) 4,979,619 bp circularis DNS
[*Escherichia coli* 55989 kromoszóma, komplett genom](#) 5,154,862 bp circularis DNS
[*Escherichia coli* 042 komplett genom](#) 5,241,977 bp circularis DNS
[*Escherichia coli* W, komplete genom](#) 4,900,968 bp circularis DNS
[*Escherichia coli* ATCC 8739, komplett genome](#) 4,746,218 bp circularis DNS
[*Escherichia coli* IA11 kromoszóma, komplett genom](#) 4,700,560 bp circularis DNS
[*Escherichia coli* O26:H11 str. 11368 DNS, komplett genom](#) 5,697,240 bp circularis DNS
[*Escherichia coli* SE11 DNS, komplett genom](#) 4,887,515 bp circularis DNS
[*Escherichia coli* IA139 kromoszóma, komplett genom](#) 5,132,068 bp circularis DNS
[*Escherichia coli* SMS-3-5, komplett genom](#) 5,068,389 bp circularis DNS
[*Escherichia coli* str. K12 substr. W3110 DNA, komplett genom](#) 4,646,332 bp circularis DNS
[*Escherichia coli* str. K-12 substr. MG1655, komplett genom](#) 4,639,675 bp circularis DNS
[*Escherichia coli* DH1, komplett genom](#) 4,630,707 bp circularis DNS
[*Escherichia coli* DH1 \(ME8569\) DNS, komplett genom](#) 4,621,430 bp circularis DNS
[*Escherichia coli* ETEC H10407, komplett genom](#) 5,153,435 bp circularis DNS
[*Escherichia coli* B str. REL606, komplett genom](#) 4,629,812 bp circularis DNS
[*Escherichia coli* BW2952, komplett genom](#) 4,578,159 bp circularis DNS
[*Escherichia coli* str. K12 substr. DH10B, komplett genom](#) 4,686,137 bp circularis DNS
[*Escherichia coli* O103:H2 str. 12009 DNA, komplett genom](#) 5,449,314 bp circularis DNS
[*Escherichia coli* O111:H- str. 11128 DNA, komplett genom](#) 5,371,077 bp circularis DNS
[*Escherichia coli* UMN026 kromoszóma., komplett genom](#) 5,202,090 bp circularis DNS
[*Escherichia coli* 536, komplett genom](#) 4,938,920 bp circularis DNS
[*Escherichia coli* SE15 DNA, komplett genom](#) 4,717,338 bp circularis DNS
[*Escherichia coli* ED1 kromoszóma, komplett genom](#) 5,209,548 bp circularis DNS
[*Escherichia coli* S88 kromoszóma, komplett genom](#) 5,032,268 bp circularis DNS
[*Escherichia coli* APEC O1, komplett genom](#) 5,082,025 bp circularis DNS
[*Escherichia coli* IHE3034, komplett genom](#) 5,108,383 bp circularis DNS
[*Escherichia coli* LF82 kromoszóma, komplett szekvencia](#) 4,773,108 bp circularis DNS
[*Escherichia coli* O83:H1 str. NRG 857C, komplett genom](#) 4,747,819 bp circularis DNS
[*Escherichia coli* BL21\(DE3\), komplett genom](#) 4,558,947 bp circularis DNS
[*Escherichia coli* BL21\(DE3\), komplett genom](#) 4,558,953 bp circularis DNS
[*Escherichia coli* BL21-Gold\(DE3\)pLysS AG', komplett genom](#) 4,570,938 bp circularis DNS
[*Escherichia coli* 0127:H6 E2348/69 komplett genom, törzs E2348/69](#) 4,965,553 bp circularis DNS
[*Escherichia coli* ABU 83972, komplett genom](#) 5,131,397 bp circularis DNS
[*Escherichia coli* CFT073, komplett genom](#) 5,231,428 bp circularis DNS
[*Escherichia coli* UTI89, komplett genom](#) 5,065,741 bp circularis DNS
[*Escherichia coli* UM146, komplett genom](#) 4,993,013 bp circularis DNS
[*Escherichia coli* HS, komplett genom](#) 4,643,538 bp circularis DNS

[Escherichia fergusonii ATCC 35469 kromoszóma, komplett genom](#) 4,588,711 bp circularis DNS

Összehasonlításul néhány ismert genom mérete ([Wikipedia, genome](#) alapján)

Organizmus		Genom méret (bázispár)		megjegyzés
Vírus	Bacteriophage MS2	3,569	3.5 kb	elsőként szekvenált
Vírus	SV40	5,224	5.2 kb	RNS genom
Vírus	Phage Φ-X174	5,386	5.3 kb	elsőként szekvenált DNS genom
Vírus	HIV	9,749	9.7 kb	
Vírus	Phage λ	48,502	48 kb	
Vírus	Mimivirus	1,181,404	1.1 Mb	legnagyobb ismert vírus genom
Baktérium	Haemophilus influenzae	1,830,000	1.8 Mb	elsőként szekvenált élő organizmus 1995
Baktérium	<i>Carsonella ruddii</i>	159,662	159 kb	legkisebb nem vírus genom.
Baktérium	<i>Buchnera aphidicola</i>	600,000	600 kb	
Baktérium	Wigglesworthia glossinidia	700,000	700 kb	
Baktérium	Escherichia coli	4,600,000	4.6 Mb	
Baktérium	Solibacter usitatus (strain Ellin 6076)	9,970,000	9.9 Mb	legnagyobb ismert bakteriális genom
Amoeboid	Polychaos dubium	670,000,000,000	670 Gb	legnagyobb ismert genom amoebosoa
Növény	Arabidopsis thaliana	157,000,000	157 Mb	elsőként szekvenált növényi genom 2000
Növény	Genlisea margaretae	63,400,000	63 Mb	legkisebb virágos növény genom 2006
Növény	<i>Fritillaria assyrica</i>	130,000,000,000	130 Gb	
Növény	<i>Populus trichocarpa</i>	480,000,000	480 Mb	első szekvenált fa genomja 2006
Növény	Paris japonica	150,000,000,000	150 Gb	legnagyobb növényi

				genom (Japán halvány szírom, zászpapíra)
<u>Moha</u>	<u><i>Physcomitrella patens</i></u>	480,000,000	480 Mb	első szekvenált bryophyta genom 2008
<u>Élesztő</u>	<u><i>Saccharomyces cerevisiae</i></u>	12,100,000	12.1 Mb	első szekvenált eukaryota genom 1996
<u>Gomba</u>	<u><i>Aspergillus nidulans</i></u>	30,000,000	30 Mb	
Nematoda	<u><i>Caenorhabditis elegans</i></u>	100,300,000	100 Mb	első soksejtű szekvenált állati genom 1998
Nematoda	<u><i>Pratylenchus coffeae</i></u>	20,000,000	20 Mb	legkisebb ismert állati genom
<u>Rovar</u>	<u><i>Drosophila melanogaster</i></u>	130,000,000	130 Mb	ecetmuslica
<u>Rovar</u>	<u><i>Bombyx mori</i></u>	530,000,000	530 Mb	selyem lepke
<u>Rovar</u>	<i>Apis mellifera</i>	236,000,000	236 Mb	méh
<u>Rovar</u>	<i>Solenopsis invicta</i>	480,000,000	480 Mb	tűzhangya
<u>Hal</u>	<u><i>Tetraodon nigroviridis</i></u>	385,000,000	3.9 Mb	legkisebb ismert gerinces genom (puffer hal)
<u>Emlős</u>	<i>Homo sapiens</i>	3,200,000,000	3.2 Gb	
<u>Hal</u>	<i>Protopterus aethiopicus</i>	130,000,000,000	130 Gb	legnagyobb ismert gerinces genom (márványos tüdőshal)

bp: bázispár, kb: kilo bázis pár = 1,000 bp, Mb = mega bázis pár = 1,000,000 bp, Gb = giga bázis pár = 1,000,000,000 bp.

Egyes *E. coli* törzsek jellemzése

Az *E. coli* K 12 MG1655 altörzs, nem patogén, viszonylag csekély genetikai manipuláció alkalmazásával tartották fenn. Eltávolították a lambda bakteriofagot és az F plazmidot. A törzs a Joshua Lederberg (1925-2008, Nobel díj 1958, bakteriális konjugáció, megosztva EL Tatummal és G Beadly-vel) által vizsgált W1485 törzsből származik, amely az első, betegből 1922-ben izolált K-12 törzsből (EMG2, ebben jelen volt a lambda prophag és a fertilitási, F faktor plazmid) ered. Ennek a törzsnek a genom szekvenciáját ismerték meg legelőször. Frederick Blattner és mtsai 1997-ben publikálták a Science hasábjain. A baktérium genomja 2584 operonba rendeződve 4288 fehérjét kódoló gént, 7 riboszómális RNS operont és 86 transzfer RNS gént tartalmaz, 4 639 680 bázispár hosszú. A genomban transzpozázibilis genetikai elemek, ismétlődő elemek, profágok és bakteriofág szekvencia maradványok is jelen vannak. A kódoló szekvenciák denzitása igen nagyfokú, az átlagos géntávolság 118 bp.

Az *E. coli* K 12 W3110 közeli rokona az MG1655 törzsnek (a W1485 altörzsből származik midkettő). Ebben a törzsben nincs jelen a lambda prophag és F plazmid. A két törzs

genomjának összehasonlításából kiderült, hogy azok nem identikusak, hanem különböző vonalak. A genom mérete 4 646 330 bázispár (4 646 308 bp a kódoló szakasz) és 4227 fehérjét kódol.

A **K 12 altörzs a DH10B** laboratóriumi törzs. A genom mérete 4 750 000 bp (4 658 613 bp a kódoló szakasz), 4126 génje 4126 fehérjét kódol.

Az **EHEC törzsek**, így az **O157:H7 EC41115** az előzőekhez képest méretüket tekintve nagyobbak, az utóbbi komplett genomja 5 572 075 bp, a gének száma 5477, a kódolt proteinek száma 5477. A törzs tartalmazza a **pO157 nagy plazmidot**, amely 94 644 bp (circularis) és tartalmazza a **pEC4115 kisméretű plazmidot is**, amely 37 452 bp circularis DNS. A törzs a hamburger betegség kórokozója, az amerikai 1993-as Jack in the Box EHEC hemolitikus uremiás szindróma (HUS) járvány során izolálták. A K12-es törzsekhez képest számos különbség mutatkozik a genomban. Többek között tartalmaz kilenc nagy patogén szigetet, amelyek számos virulencia faktort kódolnak, többek között a 3-as típusú szekréciós rendszert (TTSS, type three secretion system), LEE lokuszt (Locus of Enterocyte Effacement) számos toxint és adhezint, fimbriális gén clustereket és vas felvételét kódoló rendszert. A pO157 (p plazmid) plazmidon szintén jelen vannak pathogenitással összefüggő gének.

Egy másik *E coli* **O157:H7 EHEC törzs az EDL933**. Ez a törzs is hamburger betegség járványból került izolálásra, a teljes genom mérete 5 528 445 bp, 5395 génje és 5449 fehérjeje ismert. Ez az altörzs is tartalmaz **pO157 nagy plazmidot**, amelynek mérete itt 92 077 bp (circularis). Az előző O157:H7 törzshöz hasonlóan ebben is jelen van legalább kilenc nagy patogén sziget.

Az *E. coli* **O157:H7 Sakai törzset** Japán kutatók a Sakai nagy járvány során izolálták és szekvenálták (1997). A teljes genom szekvencia 5 498 450 bp, 5221 gén és 5447 fehérje került azonosításra. A törzs két plazmidjának szekvenciája is ismert, az egyik a **pO157 nagy plazmid**, ennek mérete itt 92 721 bp, és a **pOSAK 1 Sakai plazmid**, amelynek mérete 3306 bp (circularis). Ez az EHEC törzs is tartalmaz legalább kilenc nagy patogenitási szigetet, az előzőekben ismertetett patogén tényezőkkel.

Ismert az **O157:H7 E. coli TW14359** törzs szekvenciája is. Ezt a törzset az USA nyugati részén 2006-ban zajló **EHEC járvány** során spenótról izolálták. A teljes genom mérete 5 528 136 bp, tartalmazza a **pO157 nagy plazmidot**, amelynek mérete 94 601 bp (circularis). Az azonosított gének száma 5365, a fehérjék száma 5373. Hasonlóan a másik három O157:H7 EHEC törzshöz, a genetikai állomány itt is tartalmaz legalább kilenc nagy patogén szigetet az előzőekben ismertetett virulencia faktorokkal.

További **EHEC törzs az O26:H11 11368 altörzs**, amit humán EHEC betegségből izoláltak. Ebben a baktériumban négy plazmidot találtak, a **pO26 1-es** plazmidot, amelynek mérete 85 167 bp (circularis), a **pO26 2-es** plazmidot mérete 63 365 bp, a **pO26 3-as** plazmidot, amelynek mérete 5686 bp, és a **pO26 4-es** plazmidot, amelynek mérete 4073 bp (valamennyi circularis). A teljes genom mérete 5 697 240 bp, a gének száma 5519, a fehérjék száma 5519.

Az enteropatogen (EPEC) *E coli* **O127:H6 E2348/69 altörzset** egy fatális infantilis diarrhoeae esetből izolálták és 2008-ban írták le. Az EPEC törzs indukálta diarrhoeae során a vékonybél sejtjein attaching and effacing laesio (tapadási és lecsupaszítási lézió) alakul ki, citoszkeletális átrendeződés és a bakteriális toxin gazdasejtbe injektálását végző rendszer

génjei (TTSS rendszer) is jelen vannak. A törzs teljes genomjának mérete 4 965 553 bp, a **nagy plazmid, pMAR 2** mérete 97 978 bp, a **kis plazmid pE2348 2** 6147 bp (mindkettő circularis), a gének száma 4651, a fehérjék száma 4653.

Az enteropathogen törzsektől különbözik az uropathogen *E. coli* **UTI89** (UTI urinary tract infection) törzs genomja. Ezt a törzset egy nőbetegben zajló nem komplikált cystitis során izolálták. A törzs egér modellben bizonyítottan cystitist idézett elő. A teljes genom mérete 5 065 741 bp, egy **nagy plazmid** van jelen a baktériumban, mérete 114 230 bp (circularis). A gének száma 5165, a fehérjék száma 5211. A törzs szekvenciáját 2006-ban publikálták, négy pathogenitási szigetet tartalmaz. A plazmidja az F plazmidhoz hasonló és szintén tartalmaz virulencia géneket. A vas felvételi rendszer génjeinek pozitív szelekciója figyelhető meg. Az egészséges emberek coli izolátumaiban megfigyelhető génekhez képest pozitív szelekció észlelhető a *fepE* (ferric enterobactin /enterochelin transporter), az LPS (lipopolisaccharid) O antigén komponens hosszának regulátor proteinje, az *amiA* (*N*-acetylmuramoyl-l-alanine amidase) és az *ompC* (outer membran protein C) gének esetében.

Összehasonlító analízisre több az NCBI adatbázisban szereplő coli törzs szolgálhat, így az *E. coli* **BL21-Gold (DE3)pLysS AG** (4228 gén és protein, genom hossza 4 570 938 bp), laboratóriumi törzs, az *E. coli* **042** (5 241 977 bp és egy **pAA plazmid** 113 346 bp, összesen 4922 protein), az *E. coli* **BREL 606** (4 629 812 bp, 4204 gén és 4209 protein).

További jellemzett törzsek:

E. coli **BL21 (DE3)** 4 558 953 bp, 4159 fehérje

E. coli **BW2952** 4 578 159 bp, 4084 gén és 4084 fehérje

E. coli **DH1** 4 630 707 bp, 4160 protein, 4160 fehérje

E. coli **ED1a** 5 209 548 bp, 4918 gén és 4915 fehérje

E. coli **HS** 4 643 538 bp, 4377 gén és 4384 fehérje, ez a törzs 09 szerotípusú, colonizálja az emberi gastrointestinalis traktust, de nem okoz betegséget.

E. coli **IAI 1 08** szerocsoportú törzs virulens, 4 200 560 bp, 4349 gén, 4354 fehérje

Komparatív genom analízisre alkalmas törzsek:

E. coli **K011**, 4 920 168 bp, 4653 fehérje

E. coli **NA 114**, 4 935 241 bp, 4873 protein

E. coli **SE 11**, 4 887 515 bp, 4998 gén és 5002 fehérje

E. coli **SE 15**, 4 717 338 bp, 4488 fehérje

E. coli **UMNF18**, 5 239 207 bp, 5628 fehérje

E. coli **W**, 4 900 968 bp, 4606 protein

Távlatilag az Umbrella project keretében összehasonlításra kerülnek a törzsek genomjai a pathogén coli törzsekével. Ezekben az említett törzsekben számos plazmidot találtak, amelyek szekvenciája szintén ismertetésre került.

Az adatbázisban szerepelnek uropathogén törzsek (UPEC uropathogenic *E. coli*), ezek a következők:

E. coli **536**, 4 938 920 bp, 4619 gén 4629 fehérje, németországi akut pyelonephritisből került izolálásra.

Általában UPEC törzsek felelősek a nozokomialis UTI-k (urinary tract infection) 40%-ért. Az 536-os törzs 5 pathogén szigetet tartalmaz és K15 capsula proteint.

Az *E. coli* **ABU 83927** aszimptomatikus bakteriuria során került izolálásra, 5 131 397 bp, 4796 fehérjét kódol.

Az *E. coli* **CFT073** UPEC törzs, O6:K2:H1 szerotípusú, egyike a leggyakoribb nem kórházi UTI kórokozónak. 5 231 428 bp, 5333 gént és 5379 fehérjét tartalmaz.

Az UPEC és az EHEC törzsek közötti fontosabb különbségek a következők:

Az UPEC törzsekben nincs jelen a III-as típusú szekréciós rendszer, a plazmidokkal illetve fágokkal asszociált pathogenitási szigetek. Az UPEC törzsek viszont rendelkeznek fimbrális operonokkal, elsősorban a Pap pílus termelődését irányító génekkel és más, a vizelet elvezető rendszer colonizációját lehetővé tevő virulencia faktorokkal.

Szintén UPEC törzs az *E. coli* IAI 39, amely O7:K1 szerotípusú, 5 132 068 bp, 4730 gént és 4732 fehérjét tartalmaz.

UPEC kórokozó az *E. coli* UMNO26, amely szintén O7:K1 szerotípusú, 5 202 090 bp, 4832 gént és 4826 fehérjét tartalmaz.

Az *E. coli* UTI89 négy pathogén szigetet tartalmaz és pUTI89 plazmidja 114 230 bp, circularis, hasonló az F plazmidhoz, a genom 5 065 741 bp méretű, 5162 gént és 5211 fehérjét tartalmaz.

Az NCBI adatbázisában szerepelő meningeális *E. coli* kórokozók a következők:

E. coli IHE 3034, O18:K1:H7 szerotípusú, ST95 (sequence type, MLST, multi locus sequence typing), neonatalis meningitisből került izolálásra 1976-ban Finnországban, 5 108 383 bp hosszú, 4757 fehérjét tartalmaz. Az *E. coli* S88 O45:K1 szerotípusú, neonatalis meningitisből izolálták, a genom hossza 5 032 268 bp, 4694 gén és 4696 fehérje.

A szekvenált coli genomok között szerepel kiterjedt rezisztenciát mutató coli törzs is, az *E. coli* SMS-3-5, amely toxicus fémekkel kontaminált területről Dél-Kaliforniában került izolálásra, számos antibiotikumra rezisztens, a genom mérete 5 068 389 bp, 4912 gént, 4913 fehérjét és 4 plazmidot tartalmaz (pSMS35-3: 3565bp, a -4: 4074bp, a -8: 8909 bp és a -130: 130 440 bp méretű plazmidokat).

Az adatbázisban szerepelnek Crohn betegséggel társult *E. coli* törzsek, melyek a következők: *E. coli* LF82, egy AIEC (adherens-invazív) *E. coli* törzs, amely képes colonizálni az intestinalis mucosát és behatolni, illetve replikálódni az intestinalis epithel sejtekben. A genom mérete 4 773 108 bp, 4376 fehérjét tartalmaz.

Az *E. coli* O83:H1 szerotípusú NRG 857C törzs, a genom mérete 4 747 819 bp, 4582 fehérjét tartalmaz és egy pO83 CORR lineáris plazmidot, amely 147 060 bp.

Az *E. coli* UM 146 szintén adherens, invazív, amely ileális lokalizációjú Crohn betegséggel társul, a genom mérete 4 993 013 bp, 4783 proteint és egy nagy méretű pUN146 114 550 bp méretű circularis plazmidot tartalmaz.

Az NCBI adatbázisban számos hasmenéssel társuló *E. coli* törzs genomiális adatai szerepelnek. Ezek közé tartozik az *E. coli* 55989 (rokonságot mutat a németországi járványt okozó O104:H4 törzsszel), klinikailag enteroaggregatív izolátum, 5 154 862 bp, 4767 gént és 4763 fehérjét kódol. Az *E. coli* E2 4377A ETEC enterotoxigén coli törzs, amely O139:H28 szerotípusú, colonizációs faktor antigéneket (CFA) tartalmaz, köztük két pílus típusú coli surface antigént, a CS1 és CS3 típusokat, hő stabil és hő labilis enterotoxinokat, valamint több nem kellően jellemzett plazmidot. A komplett genom méret 4 979 619 bp, 4991 gén és 4997 fehérje, 6 plazmidja van, ezek a következők: pETEC5 5033 bp, pETEC74 74 224 bp, pETEC6 6199 bp, pETEC73 70 609 bp, pETEC 35 34 367 bp, pETEC80 79 237 bp.

Szintén enterotoxigén ETEC törzs az *E. coli* ETEC H10407, amelynek genom mérete 5 153 435 bp, 4875 fehérjét és 4 plazmidot tartalmaz, a p948: 94 797 bp, a p666: 66 681 bp, a p58: 5800 bp, a p52: 5175 bp.

Az enterohaemorrhagias coli törzsek közül a következők genom adatai ismertek.

O153:H2 12009: 5 449 314 bp, 5121 gén, 5121 fehérje, valamint a pO103 plazmid 75 546 bp. Az *E. coli* O111:H- 11128 EHEC törzs 5 371 077 bp, 5407 gén, 5407 protein, és 5 plazmid, a pO1115: 6673 bp, a pO1114: 8140 bp, pO1113: 77 690 bp, pO1112: 97 897 bp, pO1111: 204 604 bp.

Az O126:H11 11368 EHEC törzs, 5 697 240 bp, 5519 gén, 5519 fehérje és 4 plazmid, pO264: 4073 bp, pO263: 5686 bp, pO262: 63 365 bp, pO261: 85 167 bp.

Az *E. coli* O55:H7 (németországi csecsemők hasmenéséből került izolálásra 2003-ban), érdekessége, hogy a multi-locus szekvencia tipizálás alapján egy O157:H7 klónnal bizonyult azonosnak, az ST11-vel (ST sequence type), 5 386 352 bp, 5121 gén, 5121 fehérje és egy plazmid pO55: 66 001 bp.

Az *E. coli* O157:H7 TW14359 (2006, spenót volt a közvetítő) EHEC törzs (5 528 136 bp, 5365 gén és 5373 fehérje, valamint a pO157 plazmid: 94 601 bp).

A fent ismertetett törzsek nukleinsav szekvenciája, a gének és a fehérjék sorrendje, a grafikus ábrázolásuk megtekinthető az NCBI honlapján a prokaryoták részben az egyes *E. coli* törzsekre kattintva, a FASTA illetve a GRAFIC címszavak alatt.

Fontosabb adatbázisok az *E. coli* génjeivel, fehérjéivel kapcsolatban: EcoGene, ECOR/DEC EPD (*E. coli* protease database), GenoBase K-12 W3110, GenProtEC, Gnom, ERIC, ASAP, BIGS, BRS, CGSC, Colibri, CyberCell, ECCE, ECDC, Echo/coliBase, EcoCyc, KEGG, PEC, Phydbac, PMTG, RegulonDB, STEC, TFBS, Transcription Factors, Osaka Univ., *E. coli* Wiki, *E. coli* GenExp, Sanger, U. Wisc, EcoliHUBOrganism Isolate Source of strain Species or Environmental Site Reference/Original Contact

A Broad Institute *E. coli* adatbázisában a következő izolátumok szekvenciája szerepel www.broadinstitute.org

The Eli and Edythe L. Broad Institute of Harvard and MIT (Massachusetts Institute of Technology)

E. coli B088 madár *Circus assimilis* David Gordon

E. coli B185 madár *Turdus merula* David Gordon

E. coli B354 madár *Monarcha trivirgatus* David Gordon

E. coli FVEC 1302 human *Homo sapiens* James Johnson

E. coli FVEC 1412 human *Homo sapiens* James Johnson

E. coli H299 human *Homo sapiens* David Gordon

E. coli H591 human *Homo sapiens* David Gordon

E. coli H736 human *Homo sapiens* David Gordon

E. coli M605 emlős *Nyctophilus geoffroyi* David Gordon

E. coli M718 emlős *Sarcophilus harrisii* David Gordon

E. coli TA143 emlős *Antechinus bellus* David Gordon

E. coli TA206 emlős *Perameles nasuta* David Gordon

E. coli TA271 emlős *Dasyurus viverrinus* David Gordon

E. coli TA280 emlős *Dasyurus viverrinus* David Gordon

E. coli H001 human *Homo sapiens* David Gordon

E. coli E560 környezeti Huon Creek, Albury, NSW David Gordon

E. coli TA014 emlős *Potorous tridactylus* David Gordon

E. coli H223 human *Homo sapiens* David Gordon

E. coli E1002 környezeti Lake Ginnderra, ACT, Australia David Gordon

E. coli B921 madár *Anas superciliosa* David Gordon

E. albertii B156 madár *Australia* David Gordon

E. coli FVEC 1465 human *Homo sapiens* James Johnson

E. coli TA255 emlős *Dasyurus hallucatus* David Gordon

E. coli R527 kétéltű *Heteronotia binoei* David Gordon

E. coli M056 emlős *Antechinus flavipes* David Gordon
E. coli H617 human *Homo sapiens* David Gordon
E. coli H588 human *Homo sapiens* David Gordon
E. coli H413 human *Homo sapiens* David Gordon
E. coli E1114 környezeti Lake Ginnderra, ACT, Australia David Gordon
E. coli TA144 emlős *Dasyurus hallucatus* David Gordon
E. coli B574 madár *Lichenostomus penicillatus* David Gordon
E. coli E267 környezeti Lake Burley Griffin, ACT, Australia David Gordon
E. coli B108 madár *Philemon citreogularis* David Gordon
E. coli B671 madár *Grallina cyanoleuca* David Gordon
E. coli H378 human *Homo sapiens* David Gordon
E. coli B367 madár *Gymnorhina tibicen* David Gordon
E. coli TA447 emlős *Bettongia lesueur* David Gordon
E. coli H386 human *Homo sapiens* David Gordon
E. coli H296 human *Homo sapiens* David Gordon
E. coli H305 human *Homo sapiens* David Gordon
E. coli B175 madár *Trichoglossus haematodus* David Gordon
E. coli E1118 környezeti Lake Burley Griffin, ACT, Australia David Gordon
E. coli H420 human *Homo sapiens* David Gordon
E. coli TA249 emlős *Dasyurus hallucatus* David Gordon
E. coli H454 human *Homo sapiens* David Gordon
E. coli T426 hal *Scortum barcoo* David Gordon
E. coli E704 környezeti Warragmaba Dam, NSW, Australia David Gordon
E. coli H605 human *Homo sapiens* David Gordon
E. coli TA054 emlős *Isodon obesulus* David Gordon
E. coli TA008 emlős *Sarcophilus harrisii* David Gordon
E. coli H461 human *Homo sapiens* David Gordon
E. coli H383 human *Homo sapiens* David Gordon
E. coli TA464 emlős *Macropus robustus* David Gordon
E. coli B093 madár *Strepera graculina* David Gordon
E. coli E101 környezeti Lake Ginnderra, ACT, Australia David Gordon
E. coli H397 human *Homo sapiens* David Gordon
E. coli M114 emlős *Nyctophilus geoffroyi* David Gordon

A Broad Institute 13 németországi járványból származó *E. coli* O104:H4 törzs szekvencia adatait közölte az NCBI adatbázisban.

A melegvérű állatok és az ember vastagbélében a mikrobiota (a bélflóra bakteriális biomassza) kevesebb mint 1 %-a, általában 0,1 % az *E. coli* törzs. Az *E. coli* flóra a bélben folyamatos változáson megy keresztül. Jelenleg az az általános álláspont, hogy az emberi vastagbélben a populáció 52,1%-ban egy, 34,9%-ban kettő, 4,4%-ban három, 0,6%-ban négy szerotípus van jelen. Az új szerotípusok a bélbe a szájon át kerülnek be. Az antibiotikum rezisztencia faktorokat (R –rezisztencia faktorok) vizsgálva a vegetáriánusok, a csecsemők és a nem vegetáriánusok között azt találták, hogy a mindenevőkben az R faktor tartalmú *E. coli*-k incidenciája nem magasabb, mint a vegetáriánusokban és a csecsemők bélrendszerében több rezisztens *E. coli* törzs volt jelen, mint a nem vegetáriánusokéban. Az előzetes várakozás az volt, hogy az állati termékeket fogyasztók között lesz a legnagyobb előfordulási arányú a rezisztens *E. coli* törzsek száma a növekedést elősegítő antimikrobiális szerek kiterjedt használata miatt. Az említett megfigyelés magyarázata nem ismert. Leírták azt is, hogy a

lakatlan Krakatoa szigetvilágban jelen voltak antibiotikum rezisztencia plazmidokat tartalmazó *E. coli* törzsek, a helyi növényzeten.

Az előzőekben leírt megfigyelések szerint az emberi populáció jelentős részében egy *E. coli* törzsnél több van jelen a bélrendszerben, és a bélben lévő törzsek évente három-négy alkalommal változnak.

Az *E. coli* törzsek tipizálása antigén struktúrájuk alapján történik. Az O a szomatikus antigént, a H a flagelláris antigént (Haut), a K a kapszuláris (tok) antigént jelöli. Az összes kombinációt számba véve több mint **700 *E. coli* antigén típus (szerotípus) különíthető el.**

A pathogén *E. coli* törzsek emberben háromféle infekciót okoznak, vizeletelvezető rendszer fertőzéseket (UTI, urinary tract infection), neonatalis meningitist és intestinalis (gastroenteritis) megbetegedést. Azt, hogy egy *E. coli* törzs kórokozó-e, vagy nem, a virulencia determinánsai határozzák meg. Ezek lehetnek adhesinek, invasinok, toxinok, és a gazdaszervezet védekező rendszerével szembeni ellenállást biztosító baktriális tényezők.

Összefoglalóan ilyen virulencia tényezők következnek: adhesinek- CFA1/CFA2, 1-es típusú fimbrák, p fimbrák, S fimbrák, intimin (non-fimbriális adhesin) és EPEC (enteropatogen *Escherichia coli*) adherencia faktor, invasinok- haemolysin, Shigella szerű invasinok, motilitást, kemotaxist meghatározó tényezők, csillók, toxinok- LT (hőlabilis toxin), ST (hőstabil toxin), Shiga-toxin (verotoxin) és Shiga-szerű toxin, citotoxinok, endotoxin (LPS). Antifagocita felszíni tényezők- a tok, a K antigének, LPS, és az antigén variációk, genetikai tényezők- a gének cseréje transzdukcióval és konjugációval, transzmisszibilis plazmidok, E faktorok és bróm rezisztencia plazmidok, toxin és más virulencia plazmidok, siderophorok és siderophor felvevő rendszerek és a patogénitási szigetek.

Az *E. coli* baktériumok az újszülött gastrointestinalis traktusát a születés után mintegy 40 órán belül colonizálják. Az újszülöttbe a baktériumok az ellátó személyekről, az élelmiszerekből, vízből kerülnek. A baktériumok a vastagbél nyákrétegéhez tapadnak. Az emberi gastrointestinalis traktusban található *E. coli* baktériumok fakultatív anaerobok (képesek növekedni oxigén jelenlétében és annak hiányában is). Amíg a baktériumok nem akvirálnak virulencia faktorokat, addig kommenzálisak maradnak. A virulencia fehérjék génjei jelen lehetnek extrakromoszómális plazmidokon, bakteriofágokban és sajátos, pathogenicitási szigeteknek (PAI, pathogenicity islands) nevezett kromoszómális területeken. A PAI horizontális géntranszferrel kerülhet az *E. coli* baktériumba, és a kromoszómába plazmid vagy bakteriofág integrálódása vagy transzpozíciója révén juthat. Az *E. coli* baktérium törzseket felhasználták a biotechnológiai és ipari mikrobiológiai laboratóriumi folyamatokban ipari fermentáció, rekombináns proteinek, rekombináns DNS technológiák, enzimek, vakcinák gyártására. A baktérium a mikrobiológiai kutatások egyik modell élőlény. 1946-ban **Lederberg és Tatum** a coli baktériumon írta le a bakteriális konjugációt, 1958-ban élettani-orvosi Nobel díjat kaptak **George Beadle**-vel közösen. **Benzer** *E. coli* baktériumon tanulmányozta a bakteriofág T4 genetikai folyamatait. Az első *E. coli* gént **Jonathan Beckwith** izolálta 1969-ben. Az *E. coli* K12 egyike volt az első organizmusoknak, amelynek teljes genomális szekvenciáját feltérképezték (**F. Blattner**, 1997).



Joshua Lederberg
1925-2008



Edward Lawrie Tatum
1909-1975
Nobel díj: élettani-orvosi, 1958.



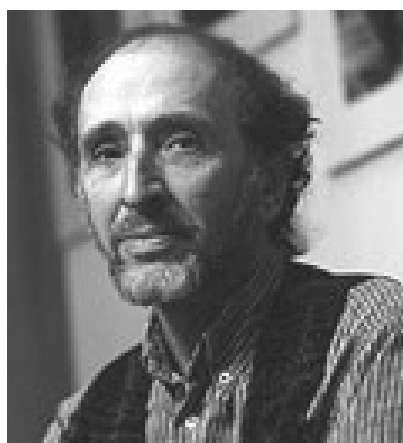
George Wells Beadle
1903-1989



Seymour Benzer
1921-2007

[Albert Lasker Award for Basic Medical Research](#), 1971.

/



Jonathan Roger Beckwith (1935-)
[Selman A. Waksman Award in Microbiology](#), 2009.

www.kaleidoscopehistory.hu
Prof.Dr. Cseh K., Dr. Kaszás E., at al.

A képek forrása: Internet

Az *E. coli* által okozott kórképek

A *virulens coli* törzsek okozhatnak intestinalis, húgyúti (UPEC), neonatalis infekciót, neonatalis meningitist (NMEC, vagy MENEK), meningitis infekciókat, ritkább esetekben HUS-t. Kórokozóként szerepelhetnek peritonitisben, mastitisben, szepszisben, bőr és légyszív fertőzésekben, pneumóniában.

Az *E. coli* törzsek által okozott gastrointestinalis infekciók

Már Theodor Escherich felvetette az *E. coli* intestinalis pathogén szerepét. Általában hat pathotípus (virotípus) szerepel a hasmenéssel járó kórképek (diarrhoeogenic *E. coli*, DEC) klinikai leírása során, minden egyes pathotípus különböző klinikai képet eredményez és adott szerológiai alcsoportokhoz tartozik.

Ezek a következők: ETEC enterotoxigén *E. coli*

EIEC enteroinvazív *E. coli*

EHEC enterohaemorrhagias *E. coli*

EPEC enteropathogen *E. coli*

EAEC anteroaggregatív *E. coli*

DAEC diffusan adherens *E. coli*

Az enterális kórokozó *E. coli* törzseket összefoglaló néven EEC, enterovirulens *E. coli*-ként is említik. Az EPEC törzsek néha DAEC, diffusan adherens *E. coli* néven kerülnek említésre. Az extraintestinális pathogén *coli* törzseket ExPECnek nevezik. Kevésbé ismertek a necrotoxigen *E. coli* törzsek (NTEC), a sejt-leválást okozók (cell-detaching *E. coli* törzsek (CDEC) és az adherens-invasív törzsek (adherent invasive *E. coli*, AIEC). A SEPEC szepszist kiváltó *coli* törzs.

***E. coli* törzsek állatokban is képesek betegséget okozni. Specifikus kórképek:**

- a szopós és az elválasztott malacok hasmenése, oedema betegsége
- a kecskegidák és bárányok szepszise
- a szárnyasok szepszise
- a tehenek tőgy gyulladása

Leggyakrabban az *E. coli* baktérium tehető felelőssé a kutyák és a macskák garatában és környékén lezajló kóros folyamatokért.

Az egyes pathogén tulajdonsággal rendelkező törzsek virulencia faktorai és pathogén mechanizmusai

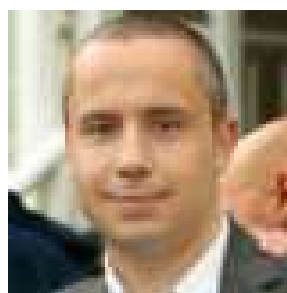
(Nataro JP, Kaper JB. Diarrheagenic *Escherichia coli*. Clin Microbiol Rev 1998, 11, 142-203, Croxen MA, Finlay BB. Molecular mechanisms of *Escherichia coli* pathogenicity, Nat Rev Microbiol 2010, 8, 26-38, az *E. coli* virulencia faktorok genetikai jellemzői az NCBI, Genecards, Uniprot, KEGG. [VFDB: Virulence factors of bacterial pathogens, www.mgc.ac.cn/VFs/main.htm](http://www.vfdb.org.cn/VFs/main.htm) és EcoliWiki, WikiGenes adatbázisok alapján készültek).



James P Nataro



James B Kaper



Matthew A Croxen



B Brett Finlay

(a közlemények szerzői) A képek forrása: Internet

DAEC: jellegzetes diffúz adherencia mintázatuk van HEp-2 sejteken. Az enterocytákon megnyúlt microvillusokhoz tapadnak. Két fontosabb alosztálya létezik a **DA-EPEC (diffuse adherent enteropathogenic *E. coli*)**, amely az LEE patogén szigetet tartalmazza (részletesen ld. később) és a **DAEC**, amely az Afa/DR adhezincsaládot tartalmazza.

Diffuzan adherens *E. coli* (DAEC) pathomechanizmusa és virulencia tényezői

A DAEC heterogén csoport, amely a **HeLa** (méhnyakrák immortalis sejtvonal, az első sejtvonal, **1951-ben Georg Otto Gey** készítette, elnevezése a beteg után **/Henrietta Lacks/** történt) és a **HEp2** (1952-ban **A. E. Moore, L. Sabachewsky, és H. W. Toolan** alakította ki /Cancer Res 1955, 15, 598/ human larynx epidermoid carcinoma sejtvonalból, emberi izoláció után irradiált, szteroid kezelt, szopós patkányba inoeculált sejtek voltak, az eredeti vonal HeLa kontaminált volt) sejtek felszínén diffúz adherencia mintázatot mutat. A mintázatot fimbriális (Dr- Dr vércsoport antigén kötő), és F1845 afimbriális (AFA) adhezinek, kollektív jelölésük **AFA-Dr adhezinek**, hozzák létre. Az adhezinek expresszálo DAEC izolátumok a vékonybelet colonizálják és általában csecsemő, kisgyermekkor, 18 hónaptól 5 évig terjedő korosztályban okoznak hasmenést, valamint felnőttekben recurráló húgyúti fertőzéseket. Az AFA-Dr adhezinek kapcsolatba lépnek a vékonybél enterocyták kefeszegélyével asszociált komplement **decay accelerating factorral (DAF)** és az uroepithel sejteken található DAF molekulákkal (CD55 molecule, decay accelerating factor for complement, Cromer blood group, komplement cascade reguláló membrán fehérje, C4b és C3b fehérjéket ismer fel, és gátolja a C2 és B faktor konverzióját, a C4bC2a illetve C3bBb amplifikációs konvertázok kialakulását. 1q32, 38 983 bp, 381 aa, 41 400 Da, 38 protein kapcsolat, 21 332 SNP, single nucleotide polymorphism). A kapcsolódás a DAF molekulák aggregációját okozza, amely Ca^{++} dependens jelutakat aktivál, és ennek következtében az érintett microvillusok elongációja és károsodása jön létre a citoszkeleton komponenseinek dysorganizációja következtében. Az adhézió hatására a DAF IL-8 szekréciót indukál az enterocytákban, ami következményesen elősegíti a granulocyták transzigrációját a mucosalis epithel rétegen keresztül. A szekréció tovább növeli a DAF expressziót, ellátván a sejtek felszínét még több kötőhellyel (circulus vitiosus folyamat). A DAEC az AFA-Dr adhezineken keresztül kapcsolatba lép a PMN sejtekkel is, és elindítja a sejtek apoptozisát, csökkentve ezzel a baktériumok elleni fagocytá aktivitást. Az AFA-Dr fimbriák egy alosztálya kapcsolódik a **CEACAM (carcinoembryonic antigen-related cell-adhesion molecule)** receptor család tagjaihoz, amelyek a sejtek membránjának lipid tutajaiban helyezkednek el. A CEACAM-okkal való interakció fokozza a Cdc42 (cell division cycle 42 protein) aktivációját, ami a CEACAM-ok aggregációjához vezet a tapadó baktériumok területén és a kefeszegély microvillusainak lecsupaszodását (effacement) okozza. Ezzel a kefeszegély enzimeit károsodnak, ami a bél szekréciós és abszorpciós folyamatait rontja, és hasmenéshez

vezet. Az AFA-Dr adhezin interakció a CEACAM-val és a DAF-val kiváltja a DAEC mikrotubulus dependens felvételét az enterocytákba, ahol a baktériumok képesek a vacuolumokban túlélni. Úgy tűnik, hogy a többi *E. coli* patogénhez viszonyítva a DAEC pathogenezisében a legfontosabb az AFA-Dr adhezin interakció a gazdasejtekkel. A Sat szekretált autotranszporter toxin (Sat secreted autoranspoter toxin) fontos patogenetikai tényező a tight junction károsításában és a permeabilitás fokozódásban. Más szekréciós rendszer, vagy virulencia faktor nem volt található az AFA-Dr pozitív DAEC izolátumokban. Az Afa/Dr DAEC törzsek hasmenést okozó tulajdonsága nem egyértelmű. Felnőtt önkéntesek közül csak egyben alakult ki diarrhoeae, bár a duodenumból és a székletből a baktériumok jelenléte igazolható volt. Gyerekek esetében valószínűsítették a DAEC törzsek hasmenést okozó sajátságát. Sporadikus, vízszerű hasmenésben szenvedő hospitalizált betegekben szintén megfigyelték a DAEC csoportba tartozó coli törzsek jelenlétét.

A DAEC törzsek fő virulencia faktora az Afa/Dr adherencia rendszer. Ennek a tagjai az AfaE-I, AfaE-III, Tr-II, fimbriális Dr, és az F1845 adhezinek. Az Afa/Dr rendszer receptora (részleteket lásd a virulencia faktoroknál) a DAF (decay-accelerating factor, CD55), a sejtek felszínén glikozil foszfátidil inozitol horgonnyal rögzült protein, és gátolja a sejtek komplement aktivációjából eredő károsodást. A harmadik rövid konszenzus ismétlődés (SCR-short consensus repeate) domain szolgál az adhezinek kötőhelyéül. A carcinoembrionikus antigén (CEA) az adhezinek másik kötőhelye. A CEA CAM (cell adhesion molecule) szintén GPI horgonnyal a membránhoz rögzült molekula. A CEA, illetve az ezzel rokon szerkezetű adhéziós molekulák a CEACAM családba tartoznak, amelyek az adhéziós molekulák immunglobulin szupercsaládjának tagjai. A CEACAM 1, 3, 4 carboxy terminális transzmembrán és citoplazmikus domainekkel is rendelkezik, a CEACAM 5, 6, 7, 8 GPI horgonnyal rögzül a membránhoz. Valamennyi CEACAM az immunglobulin szupercsaládba, a CEA /carcinoembrionikus antigén/ alcsaládba tartozik, sejtadhéziós molekulák, homofil és heterofil interakciókat létesítve szerepet játszanak a differenciálódásban, három dimenziós szöveti felépülésben, angiogenezisben, apoptózis szabályozásban. A család tagjai a következők: CEACAM1, CEACAM16, CEACAM18, CEACAM19, CEACAM20, CEACAM21, CEACAM22P, CEACAM3, CEACAM4, CEACAM5, CEACAM6, CEACAM7, CEACAM8, CEACAMP1 (carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule pseudogene 1, p pseudogene), CEACAMP10, CEACAMP11, CEACAMP2, CEACAMP3, CEACAMP4, CEACAMP5, CEACAMP6, CEACAMP7, CEACAMP8, CEACAMP9.

CEACAM 1, carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 biliary glycoprotein, **CD66a**, valamennyi CEACAM az immunglobulin szupercsaládba, a CEA /carcinoembrionikus antigén/ alcsaládba tartozik, sejtadhéziós molekulák, homofil és heterofil interakciókat létesítve szerepet játszanak a differenciálódásban, három dimenziós szöveti felépülésben, angiogenezisben, apoptózis szabályozásban. 19q13.2, 21 204 bp, 526 AA, 57 560 Da, 11 alternatív splice protein isoform, 16 fehérje kapcsolat, 29 SNP.

CEACAM16, carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 16, 19q13.32, 11 566 bp, 484 AA, 52681 Da, 199 SNP.

CEACAM18, carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 18, 19q13.41, 8 522 bp, 398 AA, 44060 Da, 159 SNP.

CEACAM19, carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 19, 19q13.31, 12 908 bp, 300 AA, 32638 Da, 226 SNP.

CEACAM20, carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 20, 19q13.31, 28 083 bp, 585 AA, 64502 Da, 451 SNP.

CEACAM21, carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 21, 19q13.2, 51 496 bp, 293 AA, 32373 Da, 183 SNP.

CEACAM22p, carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 2, pseudogene, 19q13.31, 83 075 bp.

CEACAM3, **CEA**, carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 3, **CD66d**, transmembrán protein, egyes CEACAM kötő baktériumok Rac1 dependens, granulocita mediált, nem opszonin függő fagocitózisában szerepel. A veleszületett immunrendszer tagja, a Neisseria, Moraxella, Haemophilus sp-k fagocitózisát mediálja. 19q13.2, 15984 bp, 252 AA, 27 091 Da, 5 fehérje kapcsolat, 237 SNP.

CEACAM4, carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 4, 19q13.2, 8 099 bp, 244 AA, 25909 Da, 194 SNP.

CEACAM5, **CEA**, carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 5, **CD66e**, sejtfelszíni glikoprotein, homodimer, a sejtmembránhoz GPI horgonnyal rögzített. Az *E.coli* Dr adhesinek receptora. Az *E.coli* Dr adhesinek kapcsolódása a homodimer disszociációját okozza. 19q13.1-q13.2, 21934 bp, 702 AA, 76795 Da, 5 protein asszociáció, 395 SNP.

CEACAM6, **CEAL**, carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 6 (non-specific cross, **CD66c**). A CEA a carcinomák elterjedt, szérumban kimutatható, neoplasticus markere. 19q13.1-q13.2, 16785 bp, 344 aa, 37 195 Da, 2 fehérje kapcsolat, 261 SNP.

CEACAM7, **CEA**, carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 7, 19q13.2, 15 062 bp, 295 AA, 29 379 Da, 286 SNP.

CEACAM8, carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 8, **CD67**, **CD66b**, 19q13.2, 14 690 bp, 349 AA, 38 154 Da, 3 protein kapcsolat, 218 SNP.

A CEACAMP1, CEACAMP10, CEACAMP11, CEACAMP2, CEACAMP3, CEACAMP4, CEACAMP5, CEACAMP6, CEACAMP7, CEACAMP8, CEACAMP9 a 19q13 régió területén lévő különböző méretű pszeudogének (az egyes gének adatai a genecards adatbázisból származnak, www.genecards.org).

A jellemző citopátiás effektus az adhéziót követően egy hosszú cellularis kitüremkedés, amely körbe burkolja a baktériumot. Minden Dr családtag előidézi ezt a változást, és ez megfigyelhető az UPEC törzsek esetén is. A Dr adhezinek kötődése ezekhez a sejtfelszíni struktúrákhoz több jelátviteli utat indít el a sejtekben, többek között a foszfatidil-inozitol 3 kináz aktiválódását (PI3K).

EAEC törzsek pathomechanizmusa

EAEC perzisztáló hasmenést okoz fiatal gyermekekben, gyulladás, láz nélkül, stabil toxin-szerű toxint és hemolizint termel. A törzs **nem invazív** és az adhezinjeit teljes mértékben még nem karakterizálták.

Jellegzetes **téglarakás-szerű** (autoagglutináció) aggregatív (**AA**, **aggregative adherence**) tapadási mintázatuk van HEp-2 sejteken. Nem szekretálnak sem hőlabilis, sem hőstabil enterotoxint (mint az enterotoxigén, ETEC törzsek). Heterogének, de a törzsek többsége tartalmaz virulencia plazmidot. Adherencia faktoraik: **Aaf-ek** és **dispersin**. Toxinjaik: **EAST1**, **Pet**, **Pic** és **ShET1** (l. később).

Az AAF fimbriák (aggregative adherence fimbriae) közvetítik az EAEC törzsek kezdeti tapadását az intestinális mucosához. A baktériumok kolonizációja fokozott mucustermeléssel és következményesen vastag nyákréteg képződésével jár, amelynek védett környezetében a baktériumok beágyazódva perzisztálnak.

Az EAEC a legkésőbb, 1987-ben leírt EEC törzs, JP Nataro azonosította Chilében egy gyermek perzisztens hasmenése során 2005-ben.

Az EAEC-t jelenleg emerging pathogénnek (új kórokozónak) tartják. Az ETEC törzsek után a fejlődő és a fejlett országokban a második leggyakoribb oka az utazók hasmenésének. Az EAEC törzseket egyre gyakrabban találják meg endémiás és epidémiás hasmenéses esetek kórokozójaként. Okozott járványokat Európában, UK-ban, Svájcban és Japánban.

Kórokozóként szerepel továbbá gyermekek (alultáplált állapotú gyermekekben a fejlődő országokban az akut hasmenések 15 %-ában, fejlett országokban a hasmenések 4 %-ában) és HIV fertőzöttek hasmenésében, a fejlődő és a fejlett országokban egyaránt. Az EAEC 042 törzs önkéntesen 10 milliárd cfu (colony forming unit) inoculumban való jelenléte esetén váltott ki hasmenést. A nagy dózis alapján étel vagy víz közvetítő szerepe valószínűsíthető.

A mexikói ételízesítő szószok 43 %-ban találtak EAEC törzseket (az USA-ban 0%-ban). Az USA-ban hasmenés miatt ambulanciákra és kórházba került gyermekek és felnőttek között az EAEC előfordulás mintegy 4.5 %.

Az EAEC által okozott hasmenés többnyire vízszerű, de lehet nyákos és véres is.

Az EAEC infekciók legfontosabb tünetei a következők: vízszerű hasmenés 76%-ban, hasi fájdalom, hasi görcsök 45,5%-ban, hányinger, hányás 41-64,5%-ban, 38,5°C feletti láz 18-19,8%-ban.

A széklet jellemzői a következők: véres hasmenés 3,3-31,1%-ban, nyákos hasmenés 4,1-55,2%-ban, gennyes hasmenés 28,9%-ban.

Az EAEC rendszerint magától megszűnő, szájon át történő rehidrációra jól reagáló kórkép. Néhány tanulmányban rezisztensnek bizonyult ampicillinre, tetracyclinre, chloramphenicolra, trimetoprimra, sulfomethoxazole-ra.

A rezisztenciát a rezisztencia integronon kódolt *dfrA5*, *aadA1A*, *drA13*, *oxa5* génclusternek tulajdonították.

A világ legtöbb régiójában az EAEC törzsek érzékenyek bizonyultak fluorokinolon, azithromycin, rifaximin, amoxicillin/clavulánsav, nalidixsav kezelésre.

Az EAEC kezelésében klinikai vizsgálatokban értékelték a ciprofloxacint és a rifaximint hatását: 2x500 mg ciprofloxacint 3 napig, 200 vagy 400mg rifaximint 2x naponta 3 napig. A ciprofloxacinnal kezelt csoportban a kezelést követően a placebo csoporthoz képest a hasmenés időtartama 56 órától 36 órára rövidült, a második csoportban szintén szignifikáns rövidülés volt megfigyelhető a hasmenés időtartamában, 72 órától 22 órára csökkent a hasmenéses időszak. Megjegyzendő azonban, hogy a Shiga toxint akvirált EAEC törzseknél az EHEC törzsekhez hasonlóan végzetes következményekkel járhat az antibiotikus kezelés a toxintermelő képesség fokozódása miatt. Ezt a németországi járvány során végzett in vitro vizsgálat alátámasztotta. Az STX RNS indukciója 83-szorosra nőtt ciprofloxacin hatására. Megjegyezhető még, hogy a véres széklet jelenléte klinikailag nem egyértelmű jele az EHEC kórokozó jelenlétének, mert mint az előzőekben említettük, az EAEC törzsek okozta hasmenések több mint 30%-a járt véres széklettel.

Fordítva is diagnosztikus nehézséget jelent, hogy az EHEC megbetegedések esetén a széklet nem szükségszerűen véres, ennek következtében a nem véres hasmenés esetében alkalmazott antibiotikus kezelés mind az EHEC, mind az EAEC törzsek esetén a toxin jelenlétében a klinikai helyzetet rontani fogja.

Az EAEC törzsek O antigénje tetrasaccharid ismétlődő egységekből épül fel és a törzsek különböző szerocsoportokhoz tartozhatnak. Ezek közül a leggyakoribbak az O44, O55, O86, O111, O125, O126, és O128.

A szerzők egyetértenek abban, hogy az EAEC törzsek nagy genetikai diverzitást mutatnak és igen heterogén kórokozó törzsnek tekinthetők.

A virulencia faktorok közül a 60 MD-s pAA plazmidon (p plazmid, AA aggregative adherence) kódolt fimbriális adherencia faktorok közül a német járványban talált AAF/I ritkának számít. Az AAF/I-t kódoló régió két clusterből áll. Az első régió a fimbriális gének

szintéziséhez és a fimbrák felépüléséhez szükséges (strukturális alegységek aggA), a másik régió pedig AggR (regulator) transzkripcionális aktivátort tartalmazza. Az AAF/II fimbrális adhezin család az EAEC törzsek szintén csak kis %-ában van jelen. Ezt a fimbrális rendszert is két géncluster szabályozza. Az első régiót az aaFA (aggregative adherence fimbriae II) strukturális alegységei, az aafM és az aafD chaperon alkotják. A második régió őrzi a proteint - aafC, transzkripcionális aktivátort - aggR, valamint a regulator működésének expresszióját szabályozó fis gént (factor for inversion stimulation) tartalmaz. Ez utóbbi génproduktum az aafD chaperonon keresztül szabályozza az AAF/II expressziót. A harmadik aggregatív adherencia fimbría, az AAF/III fordul elő a leggyakrabban az EAEC törzsek között, pl. HIV fertőzött betegekben a törzsek 40%-ban van jelen. Az AAF/III fimbrális rendszert kódoló agg-III géncluster szintén plazmidon található és rokonságot mutat az agg és aaf (AAF/I illetve AAF/II) géncsoportokkal.

Az EAEC törzsek szekretálnak egy 10,2 kD-os, tipikus szignál szekvenciát tartalmazó peptidet, az aap gén termékét. Az aap gén az aggR transzkripcionális aktivátor szabályozása alatt áll. Ezt a fehérjét aspU-nak, EAEC secreted protein U-nak nevezték. A fehérje nem kovalens kötődéssel rögzül a baktériumsejtek felszínén. A sejtből egy ABC transzporter komplex révén kerül ki a felszínre. A kódoló gén egy 5 génből álló clusterben (aat-PABCD) helyezkedik el. A későbbiekben a gén termékét **dispersinnek** nevezték és az EAEC törzsek különleges virulencia faktorának bizonyult.

A törzs képes colonizálni mind a vékony, mind a vastagbeleket, relatíve enyhe gyulladásos folyamat alakul ki a vastagbélben. Állatmodell hiányában az EAEC pathogenezisével és virulencia faktoraival kapcsolatos ismereteink hiányosak. A jellemző eltérés az aggregatív adhézió, ami a téglarakásszerű bakteriális adherencia mintázat a Hep2 sejteken. A mintázat kialakulásáért felelős gének a pAA (aggregatív adherencia) virulencia plazmidon helyezkednek el. A mintegy 100 kb (kilobasis) nagyságú plazmid kódolja az aggregatív adherencia fimbrák (AAF) biogeneziséhez szükséges géneket, amelyek rokonságban állnak a Dr adhezinek családjával. Az AAF közvetíti az EAEC intestinális mucosához történő adherenciáját. Az AAF és a flagellin mediálta adherencia IL-8 képződését indukálja, amely azután neutrofilek transzmigrációját okozza. Négy AAF variánszt azonosítottak, az AAF1, 2, 3, és a Hda változatokat. Az AAF receptorai nem ismertek, de az AAF 2 képes kapcsolódni fibronectinnel (extracelluláris és szolubilis, testfolyadékokban jelenlévő adhéziós protein, sejtfelszíni receptorai egyes integrinek). A dispersin tartja távol a sejttel negatív töltésű glikopolisaccharid struktúrájától a pozitív töltésű fimbrális AAF extenziókat. A dispersin elektrosztatikus interakcióba lép a lipopoliszachariddal és elfedi a struktúra negatív töltését, megakadályozva ezzel az AAF nyúlványok visszatapadását a baktériumsejt felszínére. A dispersin interakció segíti elő az EAEC törzsek szétterjedését a mucosális felszínen, meggátolva az EAEC baktérium sejtek egymáshoz történő tapadását és egymással való aggregációját. **Az EAEC biofilm emiatt különbözik a nem patogén *E. coli* biofilmektől. Az EAEC biofilm az enterociták felszínén egy vastag mucosus réteggel burkolva helyezkedik el. Az EAEC képes ezen a vastag mucosus rétegen átjutni, elsősorban a Pic (protein involved in intestinal colonization, SPATE, serin protease autotransporter) fehérje mucolitikus aktivitása révén.** Plazmidon és kromoszómálisan kódolt gének termékei egyaránt résztvesznek a biofilm képződésben. Ezek közé tartozik a VI-os típusú szekréciós rendszer és a rendszeren keresztül szekretálódott fehérjék. Az EAEC törzsek szekretált citotoxinok révén okoznak mucosális károsodást. Az egyes izolátumokban általában nincs jelen egyidejűleg az összes, EAEC törzsekben leírt toxin.

Az EAEC törzsek külső membránjában lévő egyes fehérjék pl. a 38 kD-s külső membrán fehérje (omp, outer membrane protein) is a törzs jellemző virulencia faktora közé tartozik. A

18 kD-s galaktózt kötő külső membrán protein szintén alapvető a baktérium kultúrában történő növekedéséhez. Az EAEC törzsek aggregatív plazmidjában azonosítottak egy 4,1 kD-os, az ETEC törzsek hőstabil toxinjához hasonló, 38 aminosavból álló, 4 ciszteint tartalmazó toxint (enteroaggregatív heat stable toxin 1, EAST1). Az EAST1 az EAEC törzsek kb 40%-ban van jelen, de hasonló arányban előfordul nem patogén coli törzsekben is. Az EHEC törzsek között az EAST1 termelési arány ennél valamivel gyakoribb. Az EAEC törzsek hemolitikus aktivitású toxint is termelnek, amely hasonlóságot mutat az *E. coli* hemolizinekkel. Az EAEC törzsek adherencia plazmidja általában két, 108 illetve 116 kD-os, az *Enterobacteriaceae* törzsekre jellemző SPATE típusú (serin proteáz autotransporter, type V secretion system, a szekréciós rendszerek leírása később történik) toxikus proteint kódol. A SPATE-k két osztálya különíthető el, az epitheliális sejtekre citotoxikus hatású I. osztály (pet, sigA, espC, espP, sat) és a mucint hasító II. osztály (pic, sepA, Tsh).

Az EAEC törzsek által szekretált SPATE-k egyike a pet gén terméke, a Pet toxin (plasmid encoded enterotoxin). Ez 140 kD-s prekursor proteinként szintetizálódik és az N és C terminális végen processzálódik a szekréció során, majd végül módosulás után 104 kD-os fehérjeként szekretálódik. In vitro vizsgálatokban a Pet fehérje hasította a pepszint, az emberi véralvadási V. faktort, az alfa és béta spektrint, és az alfa és béta fodrint. A Pet fő célpontja az alfa-fodrin (SPTAN1, spectrin alpha non-erythrocytic 1, alpha-fodrin, filamentosus citoszeletális fehérje, 9q34.11, 81 076 bp, 2472 AA, 284539 Da, 864 protein interakció, 1201 SNP, www.genecards.org), amelynek dysrupciója az aktin citoskeleton károsodásához és exfoliációhoz vezet. A Pet toxin klatrin alapú endocitózissal kerül a sejtbe és ott az endoplazmás retikulumon (ER-n) át jut el a cytosolba.

További szekretált proteinek a pic/set kromoszómális génterületen kódolt virulencia faktorok, egy 116 kD-s szekretált fehérje, a Pic, ami 146,5 kD-s prekurzorként termelődik és hasonlóan a Pet-hez processzálása során az N és C terminális része lehasad. Ez is egy SPATE típusú autotranszporter fehérje, amely mucináz aktivitású, hemagglutinációt okoz és elősegíti a baktériumok ellenállását a szérum toxikus hatásaival szemben. A pic gén szekvencia identikus a *S. flexneri* she génjével. A protein e tulajdonságok alapján kapta a protein involved in colonisation (Pic) nevet. A *S. flexneriben* a pic/set locus a SHI-I patogenicitási szigeten belül helyezkedik el.

Két másik shigella toxin, a shigella enterotoxin 1 (ShET1, Shigella enterotoxin 1) és az EAST1 (EnterAggregative heat-Stable Toxin 1, 4,1 kD) szintén szerepel az EAEC patogenezisében, szerepük azonban nem teljesen tisztázott. Az EAEC és a *S. flexneri* 2A törzsekben egyaránt jelen van az oligomer enterotoxin ShET1. Ez is a pic génen belül kódolódik, az ellenirányú DNS szálon. Az ShET1 egy 20 kD-on (kilodalton) méretű, katalitikus A alegységből (setA gén terméke, Shigella enterotoxin A gene) és öt 7 kD-s B alegységből (set B gén terméke) épül fel. A hatásmechanizmus nem pontosan ismert, de a cAMP és cGMP rendszeren keresztül a toxin hozzájárul az intestinalis folyadék szekréció fokozódásához.

Ezek mellett az EAEC törzsek rendelkeznek több vas felvételi rendszerrel is. A baktériumok a humán haemoglobin lebontásából és a heminből származó vasat képesek felvenni. A pic képes a haemoglobin hasítására is. Több azonosság mellett a *S. flexneri* és az EAEC törzsek egymástól különböző patogén stratégiákkal is rendelkeznek.

A *S. flexneri* elsősorban vastagbél patogén, de a betegség elején vékonybél érintettség is van. Invazív baktérium, jelentős gyulladásos colitist okoz. A shigellosis elején számos beteg esetében vízszerű prodromális fázis vezet be a későbbi vastagbélgyulladást. Ez a vízszerű fázis a ShET1 toxicus hatásának lehet következménye, a korán fellépő vékonybél érintettség tüneteként. Az EAEC a distalis vékonybelet és a colont érintő patogén, nem invazív kórokozó. A vízszerű hasmenés szintén az ShET1 említett hatásával magyarázható. Az EAEC

törzsek heterogén pathogenitásiuk, alkalmanként leírtak közepes fokú gyulladásos enteritist is. A németországi, Shiga toxint termelő EAEC törzsekhez hasonló kórképeket korábban már észleltek Franciaországban, HUS-ban szenvedő betegek esetében. 1998-ban publikálták az EAEC, Shiga toxint termelő *E. coli* törzse(ke)t (Morabito S, Karch H, Mariani-Kurkdjian P, Schmidt H, Minelli F, Bingen E, Caprioli A. Enteroaggregative, Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* O111:H2 Associated with an Outbreak of Hemolytic-Uremic Syndrome. J Clin Microbiol 1998, 36,840-842). A szerzők nyolc beteget érintő HUS járványból származó O111:H2 törzseket (RD1-8) tanulmányoztak. A törzsek típusosan aggregatív Hep2 adhéziót mutattak és a Vero sejt citotoxicitási assay-ben és PCR vizsgálattal is kimutatható volt az stx2 termelés. A B toxin alegység szekvenciája 100%-ban azonosnak bizonyult az O157:H7 EDL 933 törzs stx2_b génszekvenciájával. A törzsek két plazmidot tartalmaztak, 100 és 2 kb méretűeket. Az EAEC adherencia géncluster a nagy plazmidon volt jelen. Az stx2 gént pedig az EHEC törzsekhez, pl. EDL933-hoz hasonlóan kromoszómálisan, lambda fág reguláló gén régió mellett (p) találták meg. Az O111:H2 törzs nem volt indukálható infekciózus fág termelésére. Már 1998-ban hangsúlyozták, hogy az stx termelő képesség és az enteroaggregatív adhéziós tulajdonság együttes előfordulása legalább olyan súlyos pathogén hatást hoz létre, mint a klasszikus EHEC fertőzés.

Az EAEC törzsek némelyike az intestinalis epithel sejtek invázióját mutatja in vitro körülmények között, jejunális és colon sejt kultúrákban (EAEC236 O111:H12).

Az *Enterobacteriaceae* törzsek is tartalmazzák a *Yersinia pestis*ben azonosított kromoszómális pgm (pigmentation) lokuszt. A pgm lokusz két részből áll, a hms szegmentből (hemin storage) és a high pathogenicity island (hpi) pathogén szigetből. Ez utóbbi szükséges a Yersiniák pathogenitásához. A területen belül két fő virulencia gén található, az irp1 és irp2 (iron- repressible high –molecular weight proteins, HMWP1,2), amelyek vas molekulák által gátolható nagy molekula tömegű fehérjék. Ezek szabályozzák a yersiniabactin (siderofor) gének működését (fyuA, psn). A fyuA (ferric yersiniabactin uptake) a yersiniabactin receptora, a psn gén (pesticin sensitivity) a pesticin (siderofor) génje. Az fyu protein valószínűleg receptorként szolgál e protein számára is. Az irp2 és fyuA szekvenciák az EAEC törzsek 80%-ban vannak jelen, ennél kisebb arányban találhatók meg az EIEC törzsekben (27%), és az EPEC és ETEC törzsekben (5%). Ez a pathogén sziget nincs jelen az EHEC törzsekben.

A vas reguláló géneket tartalmazó pathogén sziget eltávolítása a *Yersinia pestis* baktériumból a kórokozó attenuálódását eredményezi. Állatmodellben nem jön létre letális fertőzés. Vas adása azonban a pathogenitás fokozódását okozza, elhullást eredményez. Ebben az évben leírtak egy letális megbetegedést egy kutaton, aki az attenuált baktérium okozta letális szepszisben halt meg, laboratóriumi fertőzés következtében. Post mortem kiderült, hogy hereditár haemochromatosisban szenvedett. A szervezet vastartalma nagyfokban megnőtt, ami a kórokozó pathogenitását helyreállította (Frank KM, Schneewind O, Shieh W-J. Investigation of a Researcher's Death Due to Septicemic Plague. NEJM 2011, 364, 26, 2563-2564, 10.1056/NEJMc1100859, updated on June 30, 2011, at NEJM.org-)

Az EAEC törzsek fontosabb virulencia faktorait **táblázatban** szemléltetjük, a törzsek a németországi járvány kórokozójával nagyfokú molekuláris hasonlóságot mutatnak (Huang BD et al. J Med Microbiol 55, 1303-1311, 2006, alapján)

Szabályozó gén

aggR az EAEC plazmid virulencia génjeinek fő regulátora
az aggregatív adherencia faktorok és a fimbriák génjeinek expresszióját irányítja

(AAF/I, AAF/II, dispersin protein, PheU lokusz pathogenicitási sziget génjei)

Fimbriák

aggA AAF/I kódoló gén, vörösvértest hemagglutinációt okoz

aafA AAF/II kódoló gén, a colon mucosa adherenciát segíti elő

agg3 AAF/III kódoló gén

Enterotoxinok

astA az enteroaggregatív hőstabil toxint kódoló gén, hasonló az *E. coli* STa enterotoxinhoz

petA 108 kDa molekulatömegű autotranszporter protein, hőlabilis enterotoxin és cytotoxin

Külső membrán fehérjék (OMP, outer membrane protein)

OMP elősegíti az EAEC törzsek adherenciáját és a vörösvértestek agglutinációját

Dispersin transzporter

aatA ABC transzport fehérjét kódol, amely a dispersin protein külső membránon történő transzportját végzi

Szekretált fehérjék

aap a 10 kDa méretű dispersin kódoló génje. A fehérje elősegíti az EAEC törzsek diszperzióját a bél mucosa felszínén. Emberben erősen immunogénnek bizonyult.

pic 109 kDa molekula tömegű szerin proteáz autotranszporter protein (SPATE). Az enzim zselatinbontó és mucináz aktivitású, valamint elősegíti a vörösvértestek hemagglutinációját.

Yersiniabactin rendszer

irp2 a yersiniabactin siderophor, a vasfelvételi rendszer proteinjét kódoló gén,

Lectin

Lectin A komplex szénhidrát, hasonlóságot mutat a cholera toxin kötő alegységéhez, morfológiai változást indít el HEp-2 sejtekben és elősegíti az ileumban a folyadék felhalmozódását.

EHEC törzsek patomechanizmusa

Az EHEC törzsek főként gyermekkori véres hasmenést, haemorrhagias colitist, intenzív gyulladásos választ, alkalmanként HUS előfordulását okozzák. Klinikailag általában nincs láz, jellemzők az abdominális görcsök, a kezdeti vizes hasmenést követően véres hasmenés kialakulása. Shiga toxint termelnek, labilis és stabil toxint nem termelnek, közepesen invazívak, adhesinjeik fimbriák, amelyek nem kellően karakterizáltak.

A CDC B kategóriás potenciális, bioterrorizmusra alkalmas ágensként kategorizálja az *E. coli* O157:H7 törzset. Az O157:H7 biokémiaiilag különbözik a többi *E. coli* törzstől, nem sorbitol fermentáló, a sorbitol tartalmú MacConkey agaron fehér színű telepeket képez. A többi *E. coli* törzs sorbitol fermentáló, így a németországi járványt okozó O104:H4 törzs is. A sorbitol fermentáció miatt a táptalaj pH-ja savas lesz, így az indikátor a telepeket lilára festi. Az O157:H7 a táptalaj peptonját fermentálja, a pH lúgos, így a telep fehér marad.

Jellemző patogén tényezőjük a LEE locus (locus of enterocyte effacement), és a Shiga toxint termelő képesség.

Adherencia faktoraik: ECP, Efa-1/Lifa, intimin, Paa, ToxB.

Vasfelvételi rendszer: Chu.

Protease: EspP, StcE.

Reguláló elem: Ler.

Szekréción rendszer: TTSS Type III secretion system.

Toxinok: hemolysin, stx.

TTSS által transzlokált proteinek: Cif, EspA, EspB, EspD, EspF, EspG, EspH, Map, NleA/EspI, NleC, NleD, Tir (részletes leírásuk a virulencia faktorok fejezetben).

Enterohaemorrhagias *E. coli* EHEC pathovariánsok, az A/E pathogenitás mechanizmusa

Az EHEC törzsek legfontosabb rezervoírjai a szarvasmarhák, amelyek vastagbélében az igen infekciózus, A/E (attaching/ effacing, tapadó/ csupaszító) pathogen törzsek colonizálnak. Emberben a bélrendszerben a distalis ileum szakaszán és a vastagbélben kolonizálnak és a súlyos gastroenteritisek gyakori kórokozói a fejlett országokban. Az emberekre történő átvitel rendszerint kontaminált élelmiszer vagy víz közvetítésével történik. Észak-Amerikában, Japánban, valamint Európában a legtöbb EHEC kitörést az O157:H7 szerotípus okozta, de más szerotípusok is jelentenek egészségügyi kockázatot. Az EHEC fertőzésekben szenvedő felnőttekben és gyermekekben haemorrhagias colitis alakulhat ki és további komplikációként hemolitikus urémiás szindróma (HUS) fejlődhet ki. Szinte valamennyi EHEC törzs tartalmaz egy 92 kb méretű virulencia plazmidot, a pO157-t, amelyben 100 leolvasó keret (open reading frame, ORF) van jelen, és a plazmid több virulencia faktort kódol. Az EHEC törzsek egyik legfontosabb virulencia faktora a kromoszómán, inzertálódott fág génterületben kódolt Shiga toxin (STX) vagy verotoxin. Az STX toxin termelődésének képessége jellemzi a Shiga toxint termelő *E. coli* (STEC, ESTEC) csoportot, amelyek közé az O157:H7 is tartozik. Az EHEC izolátumokban az STX két alcsoportjának különféle kombinációban történő termelődése figyelhető meg (STX1 és 2). Haemorrhagias colitisben és HUS-ban az STX2 termelődés gyakoribb, mint az STX1 produkció. Az STX AB5 toxin, részletes leírását ld. később a toxinok részben. Az EHEC törzsekben nincs STX szekréción mechanizmus, a toxin felszabadulása a lambdoid fág mediálta lítikus hatás, vagy a DNS károsodásra adott SOS válasz, vagy az antibiotikus terápia hatására következik be. Az STX receptorok globotriosyl ceramid molekulák (GB3), amelyek az emberi intestinalis mucosában a Panett sejteken találhatóak, és jelen vannak a vese epithel sejtek felszínén is. Szarvasmarhákban ezek a receptorok nincsenek jelen a gastrointestinalis traktusban, ami megmagyarázza az aszimptomatikus colonizációt. Az STX B alegységének GB3-hoz történő kötődése membrán invaginációhoz és így toxin internalizációjához vezet. Az internalizálódott STX toxin a Golgiban a korai endoszómákba kerül, ahol enzimatis hasítás révén az A alegység proteolitikusan aktívvá válik, és N-glikozidáz aktivitása révén meggátolja a riboszómális protein szintézist. Végeredményben a sejtek halálát okozza.

Az STX toxin a GB3 kötőhellyel nem rendelkező humán intestinalis sejtekbe is képes makropinocytosis révén bekerülni. Ezekben a sejtekben az STX gátolja a protein szintézist, de nem idéz elő apoptozist, hanem a kemokin termelődést csökkenti és gátolja a gyulladásos válaszreakciót.

Az EHEC törzsek kezdeti tapadásának mechanizmusa a colonocitákhoz nem teljesen ismert. Az EHEC törzsekben 16 lehetséges fimbria operon van jelen, ezeket azonban még kiterjedtebben nem tanulmányozták. Újabban megfigyelték, hogy a IV-es típusú, ún. haemorrhagias coli pilusok (HCP) részvétele fontos a kezdeti adherencia és a biofilm kialakulásában. Ezek mellett a flagella és az *E. coli* közös pilus (*E. coli* common pilus, ECP) is részt vesz a gazdasejthez történő tapadásban. Ilyenkor a baktériumok pusztulása a fág

litikus ciklusa, vagy baktericid antibiotikum hatására STX felszabadulással jár. A toxin receptoriális úton a Paneth sejteken keresztül a keringésbe jut, és a vesébe kerül, ahol a HUS kialakulásában szerepel. A colon epithel sejtek macropinocytosisa során a STX a sejtekbe kerül, ahol a nucleolin expresszióját fokozza, ami azután részt vesz a baktériumok szoros adherenciájának kialakításában. Az EPEC-hez hasonlóan az EHEC törzsekben is a későbbi, gazdasejtekhez való közvetlen tapadást az intimin-TIR (translocated intimin receptor) interakció biztosítja. A TIR-en kívül az EHEC törzsek esetében a membránban expresszálandó nucleolin is receptorként szolgál az intimin számára.

Az EHEC genom ugyanolyan LEE génterületet tartalmaz, mint az EPEC genom, azonban az EHEC törzsek csaknem kétszer annyi effektor molekulát injektálnak a gazda sejtbe, mint az EPEC törzsek. Ezek legnagyobb része redundáns. Ez a redundancia evolúciós előnyt biztosít az EHEC törzsek számára a környezetben lévő baktérium törzsekkel szemben. Az intimin-TIR kapcsolat kialakulása után alapzat (pedestal, piadestal) épül fel a gazdasejtben. A törzsek adherenciáját követő alapzat kialakulásának mechanizmusa az EPEC és az EHEC törzsek esetében különbözik. Az EHEC törzsek alapzat felépülésekor a TIR molekulákon nem alakul ki tirozin foszforiláció a gazdasejtben és az alapzat felépülés nem NCK (non-catalytic region of tyrosine kinase adaptor protein 1) dependens folyamat. Az aktin citoszkeleton átalakulást egy EspF (*E. coli* secreted protein F) homológ molekula, a TIR cytoskeleton coupling protein (TCCP vagy EspFU) indítja el, amely inzulin receptor tirozin kináz szubsztát (IRTKS /insulin receptor tyrosine kinase substrate/) a BAIAP2L1 (Brain-specific angiogenesis inhibitor 1-associated protein 2-like protein 1) fehérjével kapcsolódik. A protein egy inzulin receptor szubsztát fehérje homológ adaptor (IRSp53, BAIAP2L1, inzulin receptor tirozin kináz szubsztát fehérje, 7q22.1, 109 466 bp, 511 AA, 56 883 Da, 6 protein kapcsolat, 1598 SNP, www.genecards.org). Az aktin kötegek kialakulásában és a filopodium képződésben, valamint az aktin citoszkeleton átrendeződésben tölt be fontos szerepet. Kötődik a RAC1-hez (p21 rac1, ras-related C3 botulinum toxin substrate 1, rho kis GTP kötő, GTPase fehérje család tagja, 7p22.1, 29 483 bp, 192 AA, 21 450 Da, 410 fehérje kapcsolat, 676 SNP, www.genecards.org), és az F-actinhoz (béta actin, citoszkeletonális fehérje, G globuláris monomer és F filamentosus helicalis polimer formájú, motilitásban résztvevő fehérje, 7p22.1, 36 637 bp, 375 AA, 41 737 Da, 176 SNP, www.genecards.org) SH3 domainen keresztül PXXP motívummal kapcsolódik az *E. coli* EspF-szerű U profágon kódolt fehérjéjével. Kapcsolódik a TIR-vel is.

A TCCP (337 AA, Tir-cytoskeleton coupling protein) kapcsolódik az NWASP (neuronal Wiskott-Aldrich Syndrome protein, 7q31.3, 67 133 bp, 505 AA, 54 827 Da, 83 fehérje kapcsolat, 827 SNP) / ARP2,3 komplexhez (*Acanthamoeba castellanii* related protein, actin related protein 2/3 komplex, 34 kD alegység, 2q36.1, 37 263 bp, 300 AA, 34 333 kD, 102 protein kapcsolat, 528 SNP, www.genecards.org), és elindítja az aktin citoszkeleton átrendeződést. A nem O157 EHEC törzsek mind a kétféle, NCK dependens és independens alapzat felépülési mechanizmust alkalmazzák.

Az NCK 1,2 adaptor proteinek (non-catalytic region of tyrosine kinase adaptor protein), a membrán receptor tirozin kinázok aktivációja során a szignál átvitelben szereplő fehérjék, Src homológ 2,3 domaineket (SH) tartalmaznak (az NCK1 gén a 3q22.3 kromoszóma régióban helyezkedik el, a 136581050 bp és a 136668665 bp közötti pter /p terminális/ vég között, 87616 bp-t tartalmaz, transzkripció faktorai: AP1, c-jun, c-fos, FOXD1, Nkx6-1, FOXF2, SREBP-1A, 1B, 1C és GATA1, a fehérje 377 aminosavból áll, 41684 Da méretű, 291 protein interakciója, nyolc alternatív splice mintázata és 751

single nucleotid polimorfizmusa /SNP/ ismert az NCBI és GeneCards adatbázisokban, www.genecards.org).

Számos biológiai folyamatban vesz részt, a transzláció regulációjában, az aktin filamentumok organizációjában és polimerizációjában, szignalizációs komplex kialakításában, axon növekedés irányításában, sejtmigrációban, lammopodiumok felépülésében, a T sejt aktivációban, a T sejt receptor jelátvitelben és a T sejt proliferációban, DNS károsodásra adott válasz létrejöttében a CHEK 2 (CHK2 checkpoint homolog, *Schizosaccharomyces pombe* checkpoint homolog fehérje, Chk1 és Chk2 serin/threonin kináz enzimek, a sejtciklus kontrollját végzik egy és kétszálú DNS károsodás érzékelésekor, a CHK2 22q12.1 kromoszómális lokalizációjú, 54 680 bp, 543 AA, 60 915 Da, 195 fehérje kapcsolat, 905 SNP, www.genecards.org) effektor fehérje aktiválása révén.

Az EHEC törzsekben működik továbbá a gazdaszervezetből származó egyes hormonok, a felszabaduló adrenalin és noradrenalin érzékelése is, valamint a gastrointestinalis sejtekből származó egyes molekulák detektálása, az ún. quorum sensing molecule autoinducer 3, AI3 révén, amely szabályozza a TTSS rendszer expresszióját. Ezeknek a stresszoroknak az érzékelő képessége és az erre történő reagálás az EHEC törzsek alapvető virulencia sajátossága.

Az A/E patogének okozta hasmenés pathomechanizmusa jelenleg csak részben ismert. A *Citrobacter rhodentium* adta a lehetőséget természetes rágszáló modellben az A/E patogének pathofiziológiai folyamatainak tanulmányozására. A TTSS effektorok (részletezés később) hatására jön létre a microvillusok eltűnése és az ioncsatorna fehérjék működésének deregulációja, ami következményesen a víz absorpció csökkenését okozza. A microvillus lecsupaszodás az intimin, a MAP (mitochondrion associated protein), TIR és EspF kooperatív működésének a következménye. Az EspF a tight junction széttörésével és a Na-H ion exchanger 3 (SLC9A3, solute carrier family 9 sodium/hydrogen exchanger, member 3, pH reguláló fehérje, 5q15.3, 51 216 bp, 834 AA, 92 855 Da, 11 fehérje kapcsolat, 1174 SNP) aktivitásának a csökkentésével rontja a Na⁺ absorpciót. Az EspG és EspG2 microtubularis változásokat okoz, ami gátolja a Cl⁻ - OH⁻ exchange protein (SLC26A6, solute carrier family 26, member 6, pendrin-like protein 1, anion transzporter, klór, oxalát, szulfát, bikarbonát transzport, 3p21.3, 9 771 bp, 759 AA, 82 967 Da, 108 SNP) aktivitását. Az EspF és G károsítja az aquaporinok (AQP1-12, az aquaporinok kisméretű integrált membrán proteinek, a fő intrinsic protein család tagjai /MIP, major integral membrane protein, AQP0/, víz csatornák, homotetramer szerkezetűek, a membránt hatszor átváló fehérjék, vörösvértestek és vesetubulus membrán igen nagy mennyiségben tartalmazza, pl. aquaporin 1, AQP1, a Colton vércsoport antigén, 7p14, 13 717 bp, 269 AA, 28526 Da, 16 protein kapcsolat, 233 SNP, www.genecards.org) membránba történő lokalizálódását, ezzel rontva a víz transzportot. A két protein gátolja a sodium-D-glucose cotransporter (SGLT1, solute carrier family 5, 22q12.3, 69 998 bp, 664 AA, 73 498 Da, 5 protein kapcsolat, 915 SNP, www.genecards.org) és az intestinalis serotonin transporter (SERT, a plazma membránt 12-szer átváló serotonin transzporter, 17q11.2, 41 618 bp, 630 AA, 70 325 Da, 5 protein kapcsolat, 639 SNP, www.genecards.org) működését. Az SGLT az egyik legjelentősebb vízpumpa, amelyet az intimin és a MAP (mitokondrium asszociált protein, 178 AA) gátol.

A SERT a serotonin felvételét végzi a bélrendszerben, amely lényeges az intestinalis absorpció, az elektrolitok és a víz szekréciójának szabályozásában. A connexin43 (CX43) gap félcsatornák (6q22.31, 14 129 bp, 382 AA, 43 008 Da, 67 protein kapcsolat, 247 SNP,

www.genecards.org) az enterociták apicalis felszínén nagyfokban expresszálódnak intestinális fertőzések során, amelynek következtében jelentősen fokozódik a lumenális víztartalom. Ezek a kombinált vízabszorpciót és ion egyensúlyt megzavaró tényezők felelősek az A/E patogének mediálta hasmenéses folyamat kialakulásáért, de számos tényező még tisztázásra szorul.

Az EHEC törzsek virulencia faktorai

Adherencia faktorok

Ecp: *E. coli* common pilus, piluson lévő adherencia faktor, ami alapvető az *E. coli* O157 emberi törzsek virulenciájában. A faktor azonban megtalálható a kommenzális *E. coli* törzsekben is, és ennek alapján úgy gondolják, hogy a patogén *E. coli* törzsek mimikriként használják. A kommenzális *E. coli* törzsekhez való hasonlóság ökológiai előnyt biztosíthat a gazda kolonizációjában és az immunrendszer egyes hatásainak elkerülésében.

Efa1/Lifa: EHEC factor for adherence/ Lymphocyte inhibitory factor, adhezinként működik a non O157: H7 EHEC törzsekben és funkcionális szempontból gátolja a limfocita aktivációt.

Intimin: a LEE locusban kódolt, külső membrán fehérje, az N terminális horgony rész rögzíti a proteint az EHEC törzsek külső membránjában és a génszekvencia általában nem nagyon változó. A C terminális intimin rész nyúlik ki a baktérium felszínéről és kötődik a TIR receptorhoz. A C terminális rész szekvenciáját tekintve igen változékony, amely szerepet játszik a szöveti tropizmus kialakításában.

Az intimin **TIR**-hez való kötődése drámai intracelluláris változásokat indít el, átrendeződik a citoskeletális rendszer, a baktérium kontaktus helyén aktin polimerizáció jön létre, és morfológiailag kialakul a jellemző A/E lézió. Az **alternatív intimin receptor a béta 1 integrin** (az integrinek alfa és béta láncok kombinációjából felépülő heterodimer, a sejtek környezükhöz, az extracelluláris mátrixhoz történő kapcsolódását irányító membrán receptorok. Az alfa alegységek génjei ITGA 1-11, ITGA D-X, a béta alegységek génjei ITGB 1-8. A sejtek adhézióján az extracelluláris mátrix hatásainak közvetítését is végzik. Részt vesznek a sejtosztódás, növekedés, differenciálódás, migráció, apoptózis szabályozásban, a vérlemezék és az immunrendszer működésében. Kötőhelyei lehetnek egyes vírusoknak, adeno-, echo-, Hanta- és száj és körömfájás vírusoknak).

További intimin kötő fehérje a **nucleolin**. A nucleolin az eukaryota sejtek egyik fő multifunkcionális nukleáris foszoproteinje. Tripartit funkciójú, melyeket különböző domáinak hoznak létre, specifikus DNS helikáz, DNS dependens ATP-ase aktivitású és szekvencia specifikus RNS kötő protein. A B sejtek specifikus transzkripció faktor, részt vesz a riboszómális biogenezisben, nukleogenezisben, sejtproliferációban és növekedésben, kromatin remodellingben és citokinezisben. Számos protein komplex tagja. 710 aminosavat tartalmaz, 76 614 D molekula tömegű, 20 exonból álló fehérje, 788 protein kapcsolata és 264 single nucleotid polimorfizmusa (SNP) ismert. A gén a 2q37.1 kromoszóma régióban kódolt, mérete 30111 bp (www.genecards.org.) A H1 hisztonhoz kapcsolódva az intranukleáris kromatin állományban dekonzenzációt eredményez. Erősen kötődik RNS –ben jelenlévő 5'-UUAGGG-3' ismétlődő szekvenciákhoz, gyengébben pedig a telomer területén jelenlévő egyszálú DNS 5'-TTAGGG-3' ismétlődésekhez. Riboszómális kötődése során elősegíti a riboszómák összegyűlését és a pre-rRNS transzkripcióját.

Az EHEC törzsekben az intimin a membránban expresszálódó TIR molekulák mellett a nucleolin molekulákhoz is kötődik és a kapcsolódás inzulin receptor thyrosin kináz szubsztrát és TIR citoskeleton coupling proteinen keresztül vezet az N-WASP- Arp2,3 kapcsolódáshoz

és aktivációhoz, továbbá az actin-citoszkeleton átrendeződéshez. A STX2 fokozza a nucleolin expressziót és a membránba kerülést, növelve ezzel az EHEC gazdasejtekhez történő adherenciáját.

Paa: porcín attaching-effacing associated protein. A Paa génszekvencia gyakran megtalálható az O157: H7 A/E törzsekben. A Paa aminosav szekvencia identikus az O157: H7 EDL933 és a Sakai törzsekben és jelentős homológiát mutat az AcfC *V. cholerae* attaching-effacing asszociált proteinnel. A fehérje a bakteriális adherencia iniciális tényezője, az A/E aktivitáshoz szükséges.

Toxin

ToxB (toxin B): 362 kD protein, az O157: H7 törzsek 93 kD-os plazmidján kódolt, génje a *tox*B. Más EHEC törzsek is tartalmazzák, és szekvencia hasonlóságot mutat a clostridium toxin családdal és az EFA1/LifA proteinnel. Funkcionális szempontból lényeges komponens a teljes adherencia kialakulásában és néhány virulencia faktor termelésében és szekréciójában, az A/E léziók létrejöttében.

Vasfelvétel

Chu: *E. coli* hemin uptake, a *chuA* gén által kromoszómálisan kódolt 69 kD külső membrán protein, amely a hem felvételét végzi. Homológiát mutat az azonos funkciójú *S. dysenteriae* 1 *shuA* génnel. A gének egy nagyobb locus, az ún. hem transport locus területén helyezkednek el, amely a patogén *E. coli* törzsekben széles körben fordul elő. A hem, vagy hemoglobin vas forrásként történő felhasználásának képessége a patogén baktériumok számára jelentős szelekciós előnyt biztosít. Ezek a patogén baktériumok gyakran szekretálnak citotoxinokat, amelyek eljutnak az intracelluláris hem rezervoárhoz, és elősegítik a kórokozók szöveti invázióját. A citotoxin termelés és a hem vagy hemoglobin felhasználás képessége igen effektív vasnyerő stratégia az infekciók progressziója során.

EspP: EHEC secreted protease, a pO157 plazmidon kódolt szerin proteáz és autotranszporter, az V-s alvadási faktort hasítja.

StcE: secreted protease of C1 esterase inhibitor from EHEC, a pO157 plazmidon kódolt proteáz enzim, amely a szerin proteáz inhibitorok közé tartozik. A II-es típusú szekreciós apparátus szekretálja és a Ler transzkripcionális aktivátor hatására termelődik. Az StcE termelés összekapcsolódik az LEE locus génejeinek aktivációjával. A C1 észteráz inhibitor hasítása mellett a T sejtek aggregációját is előidézi. A C1 észteráz inhibitor (serpin peptidase inhibitor, clade G C1 inhibitor member 1, 11q12-13.1, 17 467 bp, 500 AA, 55 154 Da, 43 fehérje kapcsolat, 264 SNP, www.genecards.org), alapvető regulátora a klasszikus és az alternatív komplement útnak, az alvadás intrinszc és kontakt aktivációs útjainak. A komplement cascade dysruptiója hozzájárul a szöveti károsodás fokozódásához, az intestinális oedema létrejöttéhez és a thrombotikus citopénia pathomechanizmusához.

Ler: LEE encoded regulator, a LEE1 operon első génje. Hasonlóságot mutat a hiszton szerű proteinek családjával, főként a H-NS proteinnel (H-NS: Histone like, nucleoid-associated DNA-binding protein). 129 AA aminosavból áll, aktiválja az LEE2, LEE3, TIR és az Orf 19 promotereket, valamint szükséges a LEE4 expresszióhoz is. Nem szükséges az LEE1 promóter aktivációjához. Az LEE locuson kívül elhelyezkedő gének közül aktiválja az EspC-t

(Esp: *E. coli* törzsek által szekretált proteinek, pl. EHEC secreted protein), valamint különböző típusú fimbriák proteinjeinek génjeit. Antirepresszor proteinként megszünteti a H-NS mediálta LEE2 /LEE3 promoter régióra gyakorolt silencing hatást.

TTSS, type III. (three, 3) secretion system: A LEE patogén sziget területén kódolt rendszer.

Haemolysin (Hly) membránkárosító, pórusformáló RTX típusú toxin, az I. típusú szekreciós rendszer révén szekretálódik. A toxin citotoxikus hatású az erythrocytákra, granulocytákra, monocytákra, endothel sejtekre, renális epithel sejtekre. Stimulálja az IL-1béta (IL1B gene, proinflammatorikus, multifunkcionális citokin, caspase 1 aktiválja, 2q14, 7 153 bp, 269 AA, 30748 Da, 62 fehérje kapcsolat, 179 SNP) és a TNF-alfa (Tumor necrosis factor ligand superfamily member 2, TNFSF2, cachectin, proinflammatorikus multifunkcionális citokin, a TNF ligand szupercsalád tagja, 6q21.33, 2 770 bp, 233 AA, 25 644 Da, 90 kapcsolódó fehérje, 82 SNP) felszabadulását (www.genecards.org). A toxin a vörösvérsejtek felszínén glycophorinhoz, a leukocytákon pedig béta 2 integrinekhez kötődik, majd ezt követően inzertálódik a sejtmembránba.

Cif: cycle-inhibiting factor. A TTSS rendszerrel transzlokált fehérje, amely gátolja a sejtciklus G2/M fázisának tranzícióját a CDK1 (cyclin dependens kinase 1, 10q21.1, 16 522 bp, 297 AA, 30 095 Da, 742 protein interakció, 263 SNP, www.genecards.org) inaktíválása révén. Az EPEC és EHEC törzsekben jelen lévő lambdoid profágon kódolt.

EspA: EHEC secreted protease A, a TTSS rendszer révén transzlokálódó protein, a TTSS apparátus része. Adherencia tényező, filamentozus struktúrát képez a baktérium sejt felszínén az A/E léziók kialakulásának korai stádiumában. Fizikai kapcsolatot alakít ki a baktérium sejt felszíne és az infektált eukaryota sejt felszíne között. Szükséges az EspB és EspD transzlokációjához. Génje az espA. Az LEE patogén sziget TTSS-t kódoló clusterében helyezkedik el a espL és az espD gének között.

EspB: EHEC secreted protease B, a TTSS rendszer tagja, az esp filamentumok révén átjut a gazdasejt membránjába és pórust képez az espD-vel a gazdasejt membránban, elősegítve más effektor molekulák bekerülését a gazdasejtbe, és maga is effektor molekulaként működik. Génje az espB, amely az LEE patogén sziget területén a TTSS clusterben az espD és a Z5104 gének között helyezkedik el.

EspD: EHEC secreted protease D, TTSS apparátus proteinje. Átjut az EspA filamentális szerkezeten és az EspB-vel pórust képez a gazdasejt membránjában, más effektorok bejutása számára. Valószínűleg az EspD is betölt effektor funkciót. Génje az espD, amely az LEE patogén sziget TTSS clusterén belül az espA és az espB gének között helyezkedik el.

EspF: EHEC secreted protease F, a TTSS rendszer által transzlokált protein. 206 aminosavat tartalmaz (AA), három identikus prolin gazdag szekvencia található a fehérjében, amely hasonlít az eukaryota SH3 domaint tartalmazó szignalizációs fehérjék aminosav szekvenciájára. A fehérje funkciója a tight junction integritás csökkentése, az occludin tight junction asszociált fehérje (OCLN gene, 5q13.1, 65 813 bp, 522 AA, 59 144 Da, 21 fehérje kapcsolat, 184 SNP, www.genecards.org) redisztribúciójának megváltoztatásával. A protein az apoptózis indukcióját is előidézi. Génje az espF, mely az LEE régióban két hipotetikus protein között helyezkedik el, a 67047-67931 bp között.

EspG: EHEC secreted protease G, a TTSS rendszer transzlokálódott proteinje, szekvencia hasonlóságot mutat az EPEC törzsek EspC patogén szigetében elhelyezkedő orf3 gén és a *Shigella flexneri* VirG fehérjével. Funkciója ismeretlen. Génje az espG.

EspH: EHEC secreted protease H, a TTSS rendszer transzlokálódott proteinje, a phylopodiumok és a gazdasejt membrán A/E lézió alakzat kialakulását szabályozó fehérje az EHEC és EPEC törzsekben. Génje az espH.

Map: mitokondrium asszociált protein, a TTSS apparátus transzlokált fehérjéje, a gazdasejt mitokondriális membránját károsító protein, amely a mitokondrium membrán potenciált befolyásolja és a phylopodium képződést is szabályozza.

NleA/EspI: non-locus –of enterocyte-effacement-encoded effector A fehérje, TTSS apparátus transzlokált proteinje, génje az nleA, amely profág asszociált patogenicitási szigeten belül kódolódik az EHEC és EPEC törzsek genomjában, valamint más LEE patogenicitási szigetet tartalmazó baktériumokban. A Golgi mannosidase II enzimmel co-lokalizálódik és együtt transzlokálódik a gazdasejtekbe. Közelebbi funkciója nem tisztázott.

NleC: non-locus –of enterocyte-effacement-encoded effector C fehérje, TTSS apparátus transzlokált proteinje, részt vesz a gazdasejt citoskeletális átrendeződésében, génje az nleC, lokalizációja az LEE patogenitási szigeten kívüli profág génterület.

NleD: non-locus –of enterocyte-effacement-encoded effector D fehérje, TTSS apparátus transzlokált proteinje, részt vesz a gazdasejt citoskeletális átrendeződésében, génje az nleD, lokalizációja az LEE patogenitási szigeten kívüli profág génterület.

Tir: transzlokálódott intimin receptor (translocated intimin receptor), a TTSS apparátus transzlokálódott proteinje, génje a tir, ami a Z5113 és a Z5111 génrészletek között helyezkedik el az LEE patogenitási sziget TTSS clusterében. Az EHEC és EPEC törzsek Tir fehérjéjének funkciója különbözik. Gazdasejt membránjában kialakuló protein komplex az EPEC törzsekben a Tir tirozin foszforilációja után az NCK (non-catalytic region of tyrosine kinase adaptor protein 1,2) adaptor proteinnel kapcsolódik, amely azután az NWASP/ ARP2,3 proteineken keresztül vezet az aktin citoskeleton modifikációjához. Az EHEC törzsekben az intimin Tir-hez és nucleolinhoz kapcsolódik a gazdasejt membránjában. A Tir itt nem foszforilálódik és nem NCK adaptor proteinen, hanem inzulin receptor tirozin kináz szubsztrát fehérjén (BAIAP2L1, IRSp53) és TCCP/EspFu (Tir cytoskeleton coupling protein) fehérjéken keresztül kapcsolódik az NWASP/ ARP2,3 fehérje komplexhez és indítja el az aktin citoskeleton átrendeződést.

Az EPEC és EHEC törzsek Tir domainjének szerkezete különböző, a két törzs esetében a homológia 44%-os.

EPEC törzsek patomechanizmusa

Az EPEC főként a csecsemőkben, kisgyermekekben okoz hasmenést, amely vízszerű, de vörösvérsejtek is megjelennek a székletben. A gyulladás kisfokú, láz nincs, a tüneteket nem a toxin, hanem a baktériumok inváziója okozza. A törzs közepesen invazív (kevésbé, mint a Shigella, vagy az EIEC), nem termel labilis, vagy stabil toxint. Szórványosan termelhet Shiga-szerű toxint. Adhesinje az intimin és az EPEC adherencia faktor.

Az EPEC törzsekre jellemző hisztopatológiai lézió az ún. tapadási és lecsupaszítási (attaching and effacing, A/E) lézió. Az EPEC törzsek nagy virulencia plazmidja, az EAF (EPEC adhesion factor) kódolja az EPEC adhaesios faktorát, az epithelialis sejtekhez való tapadást közvetítő pilus köteg fehérjét. A tapadási mintázat az EPEC törzsekre jellemző ún. lokalizált adherencia, (LA, localized adherence) clusterek vagy mikrokoloniák alakulnak ki a gazdasejt felszínének bizonyos részein. Ez az LA mintázat kizárólag az EPEC coli törzsek sajátossága, és az EPEC törzsek diagnosztikájában használatos jelenség.

A törzsek főbb virulencia faktorai:

Adherencia faktorok: Bfp, intimin, lymphostatin/LifA, Paa

Proteáz: EspC

Regulációs mechanizmusok: Ler, Per

Szekréción rendszer: TTSS

Toxinok: Cdt, EasT1

TTSS révén transzlokált fehérjék: Cif, EspA, EspB, EspD, EspF, EspG, EspH, Map, NleA/Esp1, NleC, NleD, Tir

Patogén sziget: EspC sziget, Lee (EPEC)

Epidemiológiai szempontból az EPEC fertőzések legkülönlegesebb vonása a jellemző életkori előfordulás. Elsősorban két évnél fiatalabb gyerekek megbetegedését okozza, ezek közül is főleg a hat hónapnál fiatalabbakét. Két év feletti életkorban az EPEC törzsek mind egészséges, mind beteg gyermekekből izolálhatók, de már nem figyelhető meg szignifikáns összefüggés a baktériumok előfordulása és a betegség kialakulása között. Felnőtt önkéntesekben a gyomrosav neutralizálása után 10^{8-10} csíraszámban okozott hasmenést. Gyermekekben a természetesen előforduló fertőzések során előforduló csíraszám nem ismert, de feltehetőleg sokkal alacsonyabb. Az életkori előfordulási sajátosság magyarázatára feltételezik, hogy a korrallal egyes specifikus receptorok száma valószínűleg csökken. Úgy gondolják, hogy elsősorban fiziológiai és nem immunológiai alapja van annak, hogy felnőttekben az EPEC infekciók előfordulásának a valószínűsége kisebb. Az EPEC nem szerepel az utazók hasmenésének kórokozói között, még azokban a fejlődő országokban sem, ahol mind az ETEC, mind az EPEC törzsek endémiásak. Az EPEC törzsek is okoztak alkalmanként hasmenés járványokat, felnőttekben is és előfordulnak sporadikus EPEC fertőzések védekező képességet csökkentő kórallapotokban, pl. diabetesben, időskorban, achlorhydria esetén. Az EPEC fertőzések átvitele is faecalis oralis úton történik, elsősorban kontaminálódott kézzel, élelmiszerrel. Csecsemőkorban a fertőzés elsősorban nozokomiális, közösségekben, kórházakban, csecsemőotthonokban fordul elő. A tünetmentes hordozás és ürítés a két éven aluli egészséges csecsemők 17-20%-ban fordul elő. Megbetegedés esetén az ürítés a tünetek megszűnése után még további két hétig tarthat.

Az 1940-50-es években, az USA-ban és az UK-ban a közösségben szerzett és nozokomiális csecsemőkorban hasmenések közel 50%-ában az EPEC szerepelt kórokozóként, 25-50 %-s halálozást okozva. Ez a későbbiekben jelentősen csökkent. Az elmúlt harminc évben regisztráltak néhány nagyobb EPEC járványt az USA-ban, UK-ban és Finnországban többnyire csecsemőotthonokban és gyermekosztályokon. Felnőttek között megfigyeltek atípusos sporadikus EPEC eseteket is (az EAF plazmidot nem tartalmazó EPEC törzsek). A fejlődő országokban az EPEC a csecsemőkorban hasmenések fő kórokozója, Braziliában Mexicóban, Dél-Afrikában az EPEC volt a kóroki tényező a csecsemőkorban hasmenések 30-40 %-ában, felülmúlva a Rotavírus incidenciáját is. Megfigyelték, hogy a szoptatás protektív hatású az EPEC ellen, a tejben lévő szekretált IgA és oligoszacharid fragmentumok adherencia gátló hatása következtében. A klinikai kép proffúz vizes hasmenés, hányás,

hőemelkedés, széklet leukocitózis csak alkalmanként fordul elő, jelezvén a hasmenés inflammatorikus okát. A leukocita kimutatásnál érzékenyebb teszt az anti-lactoferrin agglutinációs vizsgálat. Az EPEC definícióját a II-ik Nemzetközi EPEC Szimpózium, a korábbi O szerocsoportú, illetve O:H szerotípusú diagnózisról az A/E hisztopatológiai lézió, az EAF plazmid jelenlétének kimutatására és a Shiga toxin kimutathatóságának hiányára alapítja. Az A/E lézió kimutatására szolgáló funkcionális teszt a HEp-2 vagy HeLa sejt adherencia, majd a FAS (fluorescent actin staining test) vizsgálat, a genetikai teszt pedig a LEE patogenicitási sziget génterületének, az EspB, sep vagy az intimin N terminális konzervált régiójának kimutatása oligonucleotid próbával történő hibridizációval, illetve PCR vizsgálattal. A Shiga toxin kimutathatósága (Vero sejt toxicitás) EHEC, hiánya pedig EPEC törzsek jelenlétét valószínűsíti. Az EAF plazmid a BFP adhesint és a per regulátort (plasmid encoded regulator, szabályozza a BFP és az eae gének expresszióját) kódolja. Típusos EPEC törzseknek az EAF plazmidot tartalmazókat, atípusos EPEC törzseknek pedig az EAF plazmidot nem tartalmazókat nevezik. Ilyen atípusos O39:NM *E. coli* (nem típusos EPEC O szerocsoport) törzs okozott élelmiszer közvetített járvány Minnesota-ban. Egy másik, szintén EAF negatív, O111, típusos EPEC O szerocsoportú baktérium törzs okozott járványt felnőttekben és iskoláskorú gyermekekben, Finnországban (600 fő betegedett meg).

A hasmenést okozó EPEC törzsek általában tartalmazznak EAF plazmidot, de mint az előzőekből látható, alkalmanként EAF negatív törzsek is képesek az A/E lézió előidézésére. Megfigyelték azt is, hogy önkéntes EPEC-vel fertőzött személyek székletében megtalálható baktériumok spontán módon elvesztették EAF plazmidjukat. Ilyen módon ezek az EAF negatív EPEC törzsek a fenti módszerekkel azonosnak bizonyulhatnak az stx toxint tartalmazó fágjukat elvesztett EHEC baktériumokkal.

Adherencia faktorok

Az EPEC törzsek adherenciája több lépéses folyamat. Az első lépés a kötegformáló pilusok (BFP, bundle forming pili) kapcsolódása a mikrovillusokhoz. Ezt követően kialakul a mikrovillusok pusztulása (attaching and effacing laesion, tapadás és lecsupaszítás) és az epithél sejtek szignalizációs folyamatainak megváltoztatása, a III-as típusú szekréciós rendszeren át történő EspA, B, D és Sep epithel sejtekbe juttatásának következtében. A harmadik lépésben kialakul a TIR-intimin kapcsolat és a kiboltosulás (talapzat, pedestal, piadestal, hasonlóan az EHEC törzsekhez), az ún. intim adherencia. A piadestal akár 10 µm méretű, álláb szerű kiboltosulás az epithél sejtek felszínén. Az ezen ülő EPEC baktériumok mozognak az epithél sejtek felszínén, ami a struktúra alatt létrejövő aktin polimerizációval függ össze. Az aktin polimerizációs jelenséget használják fel in vitro az E/A léziót mutató baktériumok, így az EPEC törzsek diagnosztikájában is. Fluorescein isothiocyanát festékekkel jelzett phalloidin (FAS teszt, fluorescent actin staining) specifikusan kötődik az epithelialis sejtenyészeti sejteiben a letapadt baktériumok alatti aktin polimerizációs területhez (újabbban a toxicus phalloidin helyett alfa-actinin festést alkalmaznak).

BFP: Bundle forming pili. A rendszer génei a bfpA, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, P, Q.

IV-es típusú pilus rendszer, a baktérium gazdasejt adherenciában játszik szerepet. A bfp géncluster az EAF (EPEC adherence factor) plazmidon helyezkedik el. Az EAF plazmid per locust tartalmaz (plasmid encoded regulator), amelynek produktuma szabályozza mind a BFP operont, mind az LEE patogenicitási sziget géneit, az utóbbit a LER (LEE encoded regulator) irányításával.

A IV-s típusú, B osztályú fimbriák jelen vannak az ETEC, a *Salmonella typhi* és a *Vibrio cholerae* törzsekben is.

A BFP géncluster számos fehérjét kódol (A-Q-ig), közöttük bundlint- BFPA, secretint-BFPB, NTP kötő fehérjéket-BFPD, F, pilin szerű proteinek-BFPI, J, K, prepilin peptidaset-BFPP, transzglukozilázt-BFPH stb.

A pilusok szerepet játszanak az adherenciában és az autoaggregációs fenotípus kialakulásában.

Intimin: az EPEC törzsek intimin proteinje 94 kD-os külső membrán fehérje, az LEE patogenicitási szigeten belül az eae génterületen kódolódik. Az intimin fehérje szekvenciája kis különbségeket mutat az EPEC törzseken belül, amelynek alapján 9 intimin altípust különböztetnek meg, és ezeket görög betűkkel jelölik. Az EPEC törzsek gezdesejtekhez történő kapcsolódása esetén az intimin-Tir kötődést a Tir 474. pozíciójú tirozinjának foszforilációja követi. A receptorhoz ezután kötődik az NCK adaptor és az NWASP/ ARP2,3 fehérje komplex, ami elindítja az aktin nucleációt. A Tir transzmembrán 1-es domainjének N terminális végéhez alfa aktinin és tallin is kapcsolódik. A citoszeletális proteinek és az aktin polimerizációja az A/E léziókra jellemző eltérés a szoros bakteriális kontaktus létrejöttékor. Alternatív intimin kötőhelyek az enterociták felszínén a béta1 integrin (integrin gén és fehérje család tagja, INTG gene, integrin beta 1, fibronectin receptor beta polypeptide, CD29, VLA very late beta antigén, sejtfelszíni, adhézis fehérjéket kötő, alfa és béta aleegységekből felépülő struktúrák, a béta 1 gén a 10q11.2 területen található, 105 475 bp, 798 AA, 88 415 Da, 235 fehérje interakció, 712 SNP, www.genecards.org.) és a nucleolin.

Lymphostatin/LifA/Efa1 (lymphocyte inhibitory factor / EHEC factor for adherence): az adherenciában részt vevő, nagyméretű 385 kD molekula tömegű fehérje, ami az LEE patogén szigeten kívül kódolódik. Az EPEC törzseken kívül az EHEC törzsekben is jelen van. A fehérje részt vesz a baktériumok adherenciájában, és gátolja számos limfokin pl. az IL-2 (IL interleukin, T és B limfociták proliferációját irányító citokin, 4q26-q27, 5256 bp, 153 AA, 17 628 Da, 115 fehérje kapcsolat, 112 SNP), IL-4 (immunregulációs szignált közvetítő ligand, Th2 /humorális/ immunválaszt segít, 5q31.1, 8996 bp, 153 AA, 17 492 Da, 63 fehérje kapcsolat, 227 SNP), IFN gamma (interferon, IFNG, immunreguláló, antivirális, sejtproliferációt gátló citokin, az interferon család tagja, 12q14, 4980 bp, 166 AA, 19 348 Da, 88 fehérje kapcsolat, 140 SNP) transzkripcióját és a limfociták proliferációját (www.genecards.org).

Az immunválasz működését irányító citokinek fehérje ligandok. Szabályozzák a sejtproliferációt, differenciálódást, túlélést illetve apoptózist. A pathofiziológiai állapotokban, infekciók, immunológiai, daganatos betegségek, stb. során a pathomechanizmusok alapvető mediátorai. A veleszületett (monociták, makrofágok, dendritikus sejtek, stb.) és az adaptív (T és B limfociták) immunrendszer sejtjei különféle stimulusokra termelik. A gyulladásos folyamat szempontjából csoportosításuk: pro- és antiinflammatorikus típusú citokinek. Proinflammatorikusak az interferon gamma, interleukin 1, 6, 12, tumor nekrosis faktor alfa, a veleszületett immunrendszer sejtjei és a T helper 1 sejtek termelik, antiinflammatorikusak az interleukin 4, 5, 10, 13, a T helper 2 sejtek termelik.

Paa: porcine attaching-effacing asszociált protein, az A/E törzsekben jelen lévő fehérje, amelyet korábban az EHEC törzseknél ismertettünk. A fehérje a bakteriális adherencia iniciális tényezője és az A/E aktivitáshoz szükséges.

Proteázok

EspC (*E. coli* -secreted protein C): entero- és citotoxikus proteáz és autotranszporter (I. osztályú SPATE). Az EPEC törzsek egyik fő autotranszporter fehérjéje, 110 kD méretű. Más patogén A/E léziókat okozó baktériumokban is jelen van, azonban ezekben a fehérje nem szekretálódik. A fehérje az A/E léziót indukáló patogének virulenciájának egyik tényezője. Termelődését a PerA transzkripcionális regulátor irányítja. Az irányító cascade egyik alapvető tényezője a Ler (LEE encoded regulator). Az espC gén az EPEC törzsek kromoszómáján kódolt. Az EspC fehérje citopátiás hatása nem teljesen tisztázott. Hasítja (az EAEC pet-hez hasonlóan) a fodrint (SPTAN1, spectrin alpha non-erythrocytic 1, alpha-fodrin, filamentosus citoskeletális fehérje), de nem okoz fodrin redistribúciót a sejten belül.

Regulációs elemek

Ler: LEE encoded regulator, ld. korábban az EHEC virulencia tényezőknél.

Per: plasmid encoded regulator, vonatkozó gének perA/bfpT, perB/bfpV, perC/bfpW.

A perA a Xyls/AraC (xylose, arabinose operon regulátor család) családba tartozó transzkripcionális regulátor, a PerB és a PerC kofaktorok. A három protein a bfp géncluster transzkripcionális aktivátora. A regulátorok növelik, a bfp, intimin és több Esp termelődését és szekrécióját, környezeti hatásokra. Aktiválják továbbá a Ler expresszióját, ami azután növeli a LEE 2, 3, 4 és a Tir termelődését cascade szerű hatással.

Szekréciós rendszerek

TTSS: az EHEC virulencia tényezőknél is szerepel. Megjegyzendő, hogy az EPEC, az EHEC, a *Salmonella*, *Shigella* és *Yersinia* törzsek TTSS rendszerében a túszerű képződmény hossza változó, 50-680 nm között változhat és változik az alaplemez szerkezeti felépítése is (részletesen a szekréciós rendszereknél tárgyaljuk).

Toxinok

CDT: cytolethal distending toxin, intracelluláris toxin. DN-ase 1 aktivitású, kromatin diszruptiót okoz, amely G2M fázisban sejtciklus gátlást és végül a célsejtek halálát idézi elő.

EAST1 (Enterotoxigenic Heat-Stable Toxin 1): membránon ható guanilát cikláz aktivitású hőstabil enterotoxin, 38 aminosavat és 4 cisztein reziduumot tartalmaz és homológ az ETEC STa toxinjával. Aktiválja a guanilát cikláz, ami ionszekréciót okoz (ld. korábban is az EAEC virulencia tényezőknél).

A TTSS rendszer által transzlokált fehérjék: Cif, EspA, EspB, EspD, EspF, EspG, EspH, MAP, NleA/EspI, NleC, NleD, Tir azonosak az EHEC virulencia tényezőknél leírtakkal.

Enteropathogen *E. coli* EPEC pathovariánsok pathogenezeise

Az EPEC a fejlődő országokban az egyik fő kóroki tényezője a fatális csecsemőkori hasmenésnek. Ez a patovariáns azon coli törzsek közé tartozik, amelyek ún. attaching and effacing (A/E), tapadó és lecsupaszító jellegű léziókat okoznak az intestinalis epithel sejtek felszínén. Az ilyen típusú léziókat okozó baktérium családba a következő pathovariánsok tartoznak: EHEC, RDEC (rabbit diarrhoeagen *E. coli*), *Citrobacter rhodentium* (egérpatogén)

és *Escherichia albertii* (korábban *Hafnia alvei*), amely utóbbi törzs emberi hasmenés kóroki tényezője is lehet. Az intestinalis epithel sejtek felszínére tapadó baktérium hatására a microvillusok eltűnnek, és a gazdasejt aktin-citoszkeleton rendszere sajátságos alapzatot formál a tapadási hely alatt. A léziók létrejöttéért felelős gének a locus of enterocyte effacement (LEE) területén helyezkednek el, egy 35 kb méretű patogenicitási sziget (PAI, pathogenicity island) területén.

Az LEE locus génjei szigorúan reguláltak és a TTSS (T3SS vagy type III szekréciós szisztéma) rendszer fehérjéit kódolják. Néhány effektor molekula azonban az LEE régió kívül, az ún. non-LEE területeken helyezkedik el és Nle (non-LEE encoded) effektorként jelölődik. A rendszer több tagjának szerepe jelenleg még nem ismert. Az EPEC törzsek kezdeti, lazább tapadását a vékonybél enterocytáihoz kötegformáló pilusok (bundle-forming pilus, BFP) hozzák létre. Ezek az EPEC adherencia faktoron (EAF) plazmidon kódolódnak. A kötegformáló pilusok kötélszerű fimbriák, amelyek részben más EPEC baktériumokkal is kapcsolódnak és így részt vesznek mikrokolóniák létrehozásában, másrészt a gazdasejt felszínén lévő N-acetil-laktóزامint tartalmazó receptorokhoz kötődnek. A BFP mellett a lokalizált mikrokolóniák kialakításában a lokális adhézióképző struktúrák (LA, localised adhesion) is szerepelnek. Újabban megfigyelték, hogy az *E. coli* törzsek közös pilusa (ECP, *E. coli* common pili), amely megtalálható valamennyi *E. coli* izolátumban, szintén részt vesz a kötegformáló pilusokkal együttműködve az EPEC és a gazdasejtek közötti kapcsolat kialakításában. A szorosabb, közvetlen kapcsolódást ezután a baktérium sejt külső membránjában elhelyezkedő intimin és a gazdasejtbe transzlokálódott receptora, a translocated intimin receptor (TIR) alakítja ki. Az EPEC baktériumok a TTSS rendszeren keresztül transzlokálják a gazdasejt citoplazmájába a TIR-t és egyéb molekulákat. A TIR azután a gazdasejt felszínén expresszálódik és receptorként funkcionálva kapcsolódik az intiminnel. Az intimin-TIR kapcsolat a TIR receptorok clusterizációjához vezet és a receptorok intracellularis része gazda tirozin kinázok hatására foszforilálódik. A TIR foszforilációját végző kinázok között szerepel az NCK, amely a TIR-hez kapcsolódik és aktiválja a neurális Wiskott-Aldrich syndroma fehérjét (NWASP) és az actin related protein 2,3 fehérjét (ARP), amelyek komplexet képezve hozzák létre a jellegzetes talapzat formációt és elindítják az aktin átrendeződést. Az EPEC törzseknek jelentős, a TTSS segítségével a gazdasejtbe transzlokált effektor repertoárja van, amelyek szerepet játszanak a citoszkeletonális átrendeződésben, az immunmodulációban és hozzájárulnak a hasmenés pathomechanizmusához. A gazdasejtbe transzlokált effektorok többféle funkciót töltenek be. Ezek közé tartozik a mitokondrium-asszociált protein (MAP), amely VXXXE motívumot tartalmazó fehérje és a kisméretű, sejtosztódást szabályozó fehérje, a Cdc42 (cell division cycle 42 GTP binding protein 25kDa, cell division control protein 42 homolog, Rho szupercsaládba tartozó GTPase, 1q36.1, 40318 bp, 191 AA, 21259 Da, 349 fehérje kapcsolat, 669 SNP, www.genecards.org.) aktivitását szabályozza, mint guanin nucleotid exchange factor. Részt vesz továbbá a filopodiumok létrehozásában. Ezek vékony, átmeneti, sejt felszíni aktin protrúziók, amelyek körülveszik a bakteriális mikrokolóniákat. A MAP ezen kívül károsítja a mitokondriumok struktúráját és membránpotenciálját.

Egy másik multifunkcionális fehérje az EspF, amely szintén hozzájárul a mitokondriumok destrukciójához és a mitokondriális apoptotikus út aktiválásához. Az EspF részt vesz még a fagocitózis gátlásában és az enterocyták közötti tight junction diszrupciójában. Az EspF a gazdasejt szignalizációs mechanizmusaihoz hasonlóan befolyásolja a membrán transzport mechanizmusokat.

Az EspB szintén a TTSS révén transzlokált fehérje, amely a TTSS-ben betöltött szerepén kívül (ld. az EHEC virulencia tényezőknél) gátolja a fagocitózist.

Az LEE fehérjék szintén EPEC virulencia faktorok. Ezek közé tartozik az NleA/EspI, amely csökkenti a protein transzport folyamatokat és hozzájárul a tight junction diszrupcióhoz, az EspJ, amely gátolja a vörösvérsejtek opsonofagocitózist, és a cycle inhibiting factor (CIF), amely cyclomodulin, és gátolja a sejtciklus progresszióját, valamint apoptozist indukál. Az EspG a klór csatorna gátlása és az aquaporin csatorna stimulációja, az EspF szintén az aquaporin csatorna stimulációja és a Na-H exchange fehérje gátlása, valamint a Na (sodium)-glucose transporter 1 (SGLT) gátlása révén megváltoztatják az ionegyensúlyt és a vízfelszívódási egyensúlyt, hozzájárulva ezzel a hamenés patomechanizmusához.

Az EPEC okozta hasmenés kialakulásában alapvetőnek tartják az abszorptív mikrovillusok elvesztését az A/E léziók kialakulása során, amely malabsorpció révén vezet hasmenéshez. Felnőtt önkéntesekben azt tapasztalták, hogy az inkubációs periódus igen rövid, kevesebb, mint 3 óra. A hasmenés fellépésének gyorsasága miatt igen aktív szekréciós mechanizmust képzelnek el, amelyhez a fent említett ionregulációs változások mellett hozzájárul a bél epithel sejtek ion áram rövidzárlati folyamata (Isc, increase in short-circuit current). A hasmenés kiváltásához szükséges a baktériumok epithel sejtekhez történő tapadása és az espB gén működése. Csökken a bél epithel rezisztenciája, fokozódik az intestinalis permeabilitás. Megfigyelhető gyulladásos folyamat elindulása, neutrophil granulocita transzmigráció. A gyulladásos mediátorok, TNF alfa, IL8, IL1 tovább növeli az Isc-t és a klór szekréciót.

Megfigyelték, hogy az EPEC törzsek képesek belépni az epithel sejtekbe, azonban nem mutatnak valódi intracellularis pathogénekre, mint Shigella, EIEC, utaló pathogén folyamatokat, pl. fagocita vacuolumokból történő kiszabadulást. Az invazivitás a BFP fimbriák, az eae és az espB gének épségéhez kötött.

EIEC törzsek patomechanizmusa és virulencia tényezői

Az EIEC törzsek a Shigella törzsekhez hasonlóan dysenteria szerű hasmenést (nyákos, véres) és súlyos gyulladást okoznak a vastagbélben (kezdetben a disztális ileumban). A hasmenés lázzal jár, a törzs invazív, penetrálja a bélhámsejteket és szaporodik bennük. Shiga (verotoxin)-t nem termel, adhezinjei nem fimbriálisak. A gastrointestinális pathogén *E. coli* törzsek többsége extracelluláris marad, az EIEC törzsek azonban intracelluláris pathogének.

Az EIEC törzsek virulencia faktorai identikusak a Shigella speciesekével. Az EIEC törzsek okozta dysenteriform hasmenés klinikailag megkülönböztethetetlen a Shigella spp-k által okozott dysenteriától. Az EIEC törzsek biokémiai jellemzői is azonosak az *E. coli* törzsekével. Genotípus és fenotípus jellemzők tekintetében is a Shigella törzsekkel mutatnak azonosságot. Az EIEC törzsek a *S. flexneri* plazmidjával homológiát mutató és azokkal funkcionálisan egymást helyettesíthető nagy plazmidokat tartalmaznak. A Shigellától (*S. flexneri*, *sonnei*, *dysenteriae*) eltérően azonban, amelyeknek ID 50 (infective dose, betegséget okozó kórokozó szám) értéke alacsony, 5000 organizmus alatti, az EIEC törzsek esetén 100 millió baktérium szervezetbe kerülése szükséges a betegség kialakulásához.

A Shigella és az enteroinvazív coli törzsek áthatolása az enterocita barrieren 2 féle mechanizmussal, az M sejteken keresztül és paracellulárisan történik.

Jelenleg elfogadott, hogy az EIEC és a Shigella törzsek közös pathovariánsok, közös a pathogén mechanizmusuk. A Shigella genus neve azonban ma is megtartott, a shigellozissal, a dysenteriaival való asszociáció miatt. A Shigella törzsek igen fertőző kórokozók, bacillaris dysenteriát, véres hasmenést okoznak. Az EIEC és a Shigella pathovariáns a pathomechanizmus tekintetében különbözik más gastrointestinális *E. coli* pathovariánsoktól. Ezek obligát intracellularis kórokozók, nincs flagellumuk és adherencia faktoruk.

Az EIEC virulenciája a 220 kb méretű plazmidon kódolt génjeivel függ össze. Ezek közé tartozik az Mxi-Spa locus, amely részben a TTSS-t kódolja, részben szükséges a baktériumok inváziójához, a sejt túléléséhez, valamint a makrofágok apoptózisának indukciójához. Az EIEC baktériumok a colon microfold (M) sejtjein keresztül jutnak át transzcitózissal az epithelialis rétegen és a submucosa makrofág sejtjeibe kerülnek felvételre. A submucosába jutást és a gyulladásos folyamat elindulását a tight junction diszrupciója és az epithel sejtek károsodása idézi elő. A gyulladás kialakulásakor a baktériumok közvetlenül eléri a submucosát. A submucosa rezidens makrofágjai az M sejtekből kikerült baktériumokat fagocitálják. A fagoszomákban a baktériumok életben maradnak és caspase 1 (CASP1, caspase 1 apoptosis-related cysteine peptidase, interleukin 1 beta convertase, IL-1 beta-converting enzyme /ICE/, a caspase-ok az apoptózist végrehajtó, egymást szekvenciálisan aktiváló, cascadeként működő cystein aspartase-ok, CASP1-14, a CASP1 IL-1 aktiváló enzim és inflammosoma alkotó protein is, 11q23, 75 989 bp, 404 AA, 45159 Da, 59 fehérje kapcsolat, 209 SNP, www.genecards.org.) függő inflammosoma aktiváció révén a kórokozók kiszabadulnak a fagoszomákból és kijutnak a makrofágokból. A caspase 1 aktivációjának elindítója az IpaB bakteriális fehérje.

A caspase 1 aktiváció végeredményben a makrofág sejtek pusztulását okozza. A makrofágokból kiszabaduló baktériumok a colonocyta basolateralis részén CD44 (CD44 molecule, vércsoport antigén, Indian /indiai/ blood group, szinonímák: homing function and Indian blood group system, chondroitin sulfate proteoglycan 8, hematopoietic cell E- and L-selectin ligand, extracellular matrix receptor III, Heparan sulfate proteoglycan, Hyaluronate receptor, Phagocytic glycoprotein 1, és még számos, sejtfelszíni adhéziós protein, amely a sejt adhézióban, migrációban és sejtkapcsolatokban játszik szerepet, 11p13, 93 533 bp, 742 AA, 81538 Da, 17 protein isoform, 86 fehérje kapcsolat, 2380 SNP, www.genecards.org.) és alfa5 béta1 integrin receptorokon keresztül lépnek be a colonocytaiba. A CD44 kötődésért szintén az IpaB fehérje felelős. A baktériumok által szekretált IpaC protein aktiválja a bakteriális kontaktus helyén az src kinázokat, amely ARP 2,3 protein komplex toborzását indítja el. Ez aktin polimerizációt, valamint a baktériumok sejtbe való bejutását elősegítő membrán kitüremkedések létrejöttét idézi elő. A membrán kitüremkedés kialakulásában az IpgB1 (ipg: invasion plasmid gene, ipa: invasion plasmid antigen) bakteriális protein hatására létrejövő Rac1 (Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1, rho kis molekulatömegű G protein család tagja, rho: ras homolog gene family, ras: rat sarcoma viral oncogene homolog) aktiváció is közrejátszik. Az IpgB1 a RhoG-hez hasonló módon aktiválja az ELMO (engulfment and cell motility) fehérjét (ELMO proteinek: [ELMO1-3](#), [ELMO2P1](#), [ELMOD1-3](#). ELMO 1 ced 12 homológ /*C. elegans*/, a bekebelezés, sejtmozgást irányító gén és fehérjecsalád, 7p14.1, 594 892 bp, 727 AA, 83829 Da, 15 fehérje kapcsolat, 8193 SNP) és a DOCK180 (dedicator of cytokinesis) proteint (DOCK1 gene, dedicator of cytokinesis 1, citoskeletális átrendeződésben részt vevő, sejtfelszíni kitüremkedéseket irányító fehérje, apoptotikus sejtek fagocitózisa, sejtmozgás szabályozása, a rho családtagok guanin nukleotid exchange factor, a rac aktivátor, 10q26.13-q26.3, 656 804 bp, 1865 AA, 215 346 Da, 585 fehérje kapcsolat, 6758 SNP), amelyek azután a RAC1-en, az ARP2,3-n keresztül kiváltják az aktin polimerizációt és a membrán kitüremkedések kialakulását (www.genecards.org). Ezek a membrán kitüremkedéseken keresztül azután további baktériumok lépnek be a colonocytaiba a CD44 (CD: cluster of differentiation) és az alfa5béta1 integrin receptorok közvetítésével.

A pathomechanizmus további effektorai az IpgD, az IpaA, és a VirA (vir: virulence). Ezek részt vesznek az aktin és a microtubularis rendszer destabilizációjában és elősegítik a baktériumok invázióját a fagoszomákba és a fagoszomákból való kijutásukat. A folyamatban résztvevő további bakteriális proteinek az IpaB, C, D, H. Miután a baktériumok az epithel sejtek citoplazmájába kerülnek, további fehérjéket használnak a gazdasejt folyamatainak

megváltoztatására. Az intestinalis epithel sejt turnover megállítását az IpaB végzi, az anafázisban meggátolva a sejtciklust a MAD2L2 (mitotic arrest deficient-like 2) proteinhez való kötődéssel (MAD2 mitotic arrest deficient yeast homolog-like 2, a mitotikus orsó összeépülésének ellenőrzési pont kontroll fehérje komplexének tagja, adaptor protein, részt vesz az anafázis megállításában, amíg a kromoszómák pontosan el nem rendeződnek a metafázis lemezen, 1p36, 17 171 bp, 211 AA, 24334 Da, 57 fehérje kapcsolat, 231 SNP, www.genecards.org).

Egy másik mediátor, az OspE (outer surface protein), ami kapcsolatba lép az integrinhez kötött kináz enzimmal és meggátolja az epithel sejtek leválását (ILK1, 2, integrin linked kinase 1, 2, 59 kDa serine/threonine-protein kinase, az extracelluláris mátrix szignálok az integrineken keresztül történő közvetítésében szereplő kináz enzim, 11p15.4, 7 142 bp, 452 AA, 51419 Da, 639 fehérje kapcsolat, 92 SNP, www.genecards.org).

Az apoptozist az IpgD gátolja meg, a PI3K (phosphatidylinositol 3 kinase) és a PKB/AKT (protein kinase B/ v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1, az AKT1 és AKT2 rokon szerin/threonin, plectstrin homológ domainnel rendelkező kináz enzimek /plazma membrán kapcsolatot létesítő domain, foszfatidil inozitol lipidekhez kapcsolódik/, foszforilációval aktiválódnak /Ser308, Thr478/, részt vesznek receptor jelátviteli folyamatok közvetítésében /pl. inzulin receptor, növekedési faktor receptorok/, szabályozzák a sejtek túlélését, az angiogenezist, a daganatok kialakulását. 14q32.32-q32.33, 26 395 bp, 480 AA, 55686 Da, 312 fehérje kapcsolat, 392 SNP, www.genecards.org.) aktiválása révén. Ez a folyamat a sejtek túlélését idézi elő. Végeredményben az enteroinvasív törzsek számára replikatív fészkek alakul ki, amelyben a baktériumok proliferálnak. A baktériumoknak a colonocitákon belüli túléléshez el kell kerülniük a veleszületett immunapparátus válaszkációját. Ebben négy különböző effektor molekula együttes hatása játszik közre.

Az egyik fehérje az OspG. Ez kötődik az ubiquitálódott E2 fehérjékhez, így a NFkB (nukleáris faktor kappa B), inhibitor alegységéhez, az Ikb (inhibitor kappa B) alfához (NFKBIA, nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor alpha. Az NFkB komplexeket az NFKBIA vagy az NFKBIB inhibitorok a citoplazmában inaktíválják. Az inhibitorokat az aktiváció során serin foszforiláció révén az IKBKA és IKBKB kinázok ubiquitinációs degradáló útra irányítják. NFKBIA: 14q13, 3 245 bp, 317 AA, 35 609 Da, 202 fehérje kapcsolat, 134 SNP, www.genecards.org). A nukleáris faktor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NFkappaB) a citoplazmában aktiválódó, ezt követően a magba kerülő, dimer transzkripciós faktor proteinkomplex. Az immunválasz alapvető szabályozója a fertőzések fellépése során (felfedezője David Baltimore, Nobel díj, 1975). Az NFkB1 (p50), az NFkB2 (p52) proteinek homo-, illetve heterodimer komplexeket képezhetnek, az utóbbi esetben kapcsolódnak a RELA (p65), vagy a REL B (p105) fehérjékkel (V-rel reticuloendotheliosis viral oncogene homolog /avian/ protoonkogén protein család, a c/cellular/Rel a B sejtek túlélését segíti elő B sejt limfomákban, Hodgkin kórban). A különböző dimer kombinációk aktivátorként vagy represszorként működnek. A komplexeket a citoplazmában az NFkappaB inhibitor család tagjai (inhibitor kappa B /A, B/) inaktív állapotban tartják. Az aktiváció során az IkappaB kinázok (IKK) általi foszforiláció után az inhibitor disszociál és degradálódik, a nukleáris lokalizációs szignál szabadabbá válik és a transzkripciós faktor komplex a magba kerül (NFkB1, 105 kD prekursor proteint kódol, amelyből az 50 kD-s protein változat képződik. A 105 kD-s fehérje transzkripcionális inhibitor, az 50 kD-s fehérje az NFkB komplex része. A p50 az 5'-GGNNYYCC-3' konszenzus szekvenciához kötődik, amely az immunválasz, az akut fázis reakció génjeit aktiválja. 4q24, 115974 bp, 968 AA, 15536 Da, 2 fehérje izoform, 389 fehérje kapcsolat, 1422 SNP, www.genecards.org).

Az OspF a sejtmagban irreverzibilisen defoszforilálja a MAPK-kat, amelyek szükségesek az NFkB-t reguláló gének átíródásához (mitogén aktivált protein kinázok, számos biológiai szignál integrálását végző szerin/threonin kináz enzim rendszer, aktivációjuk foszforilációval cascade szerűen zajlik, a MAPKKK, majd MAPKK enzimek aktivációja indítja el működésüket. Hat csoportba sorolódhatnak, extracelluláris szignál-regulált kinázok /ERK1,2, extracellular signal-regulated kinase, növekedési faktorok jelátvitelére/, c-jun N-terminális kinázok /JNK, c-jun N-terminal kinases, vagy stress aktivált protein kinázok, stress activated protein kinase, SAPK/, p38 isoformok /alfa, béta, gamma, delta, MAPK11, 12, 13, 14, UV sugárzás, ozmotikus hatás, gyulladásos citokinek, bakteriális LPS aktiválja/, ERK 3 /MAPK6/, ERK 4 /MAPK4/, ERK 7/8 /MAPK15/. Számos folyamatot szabályoznak, növekedési faktorok, hormonok jelátvitelét, transzkripció szabályozást, sejtproliferációt, differenciálódást. Nem megfelelően szabályozott működésük szerepel a carcinogenezis /ERK/, neurodegeneratív betegségek /JNK/ és gyulladásos kórképek /p38/ pathomechanizmusában).

Az IpaH a sejtmagban splicing faktorokkal lép kapcsolatba. Ezek érintettek a gyulladásos citokinek expressziójában. Az OspB, kölcsönhatásban az OspF-vel csökkenti az IL-8 (interleukin- 8) termelődését (az IL-8 a CXC chemokin család egyik ligand tagja, chemotaktikus /neutrofil, bazofil, T sejtek/ és angiogenetikus fehérje, az egyik alapvető gyulladásos mediátor, 4q13-q21, 3211 bp, 99 AA, 11098 Da, 2 fehérje isoform, 84 fehérje kapcsolat, 101 SNP, www.genecards.org), és gátolja a kromatin remodellingben résztvevő gazdasejt faktorok toborzását. A négy effektor mechanizmus együttesen csökkenti a gyulladásos választ és hozzájárul a kórokozók perzisztálásához.

A Shigellának nincs flagelluma és a sejten belüli, illetve a sejtről-sejtre történő terjedéshez szükséges a sejt mozgató apparátusának manipulációja. A külső membrán protein VirG/IcsA (intracellular spread gene A) a baktérium egyik pólusán lokalizálódik. A fehérje toborozza és aktiválja a NWASP/ ARP2,3 komplexet, amely elindítja az aktin polimerizációját. A polimerizálódó aktin filamentumok keresztültolják a baktériumokat a sejten. A VirA mikrotubulusokat destabilizáló hatása fontos szerepet játszik a Shigellák és az EIEC törzsek intracellularis terjedésében, csatornát biztosítva számukra a sejten belül. A gazdasejtek védekező rendszerének része az autofágia. Az autofágia protein 5 (Atg5) fehérje (ATG5 gene, autophagy related 5 homolog /*S. cerevisiae*/, az autofágia irányításában, az apoptózis caspase aktiváció utáni eseményeiben résztvevő fehérjecs család /ATG1-16/ egyik tagja, 6q21, 141 345 bp, 275 AA, 32447 Da, 2 protein isoform, 640 fehérje kapcsolat, 1615 SNP, www.genecards.org) kapcsolódása a baktériumok VirG fehérjéjéhez elindítja az autofágia folyamatát. Az IcsB bakteriális protein azonban a VirG-hez kötődve megakadályozza az Atg5 kapcsolódását és az autofágia elindulását.

ETEC törzsek patomechanizmusa

Az ETEC törzsek csecsemőkori vízszerű hasmenést, utazók hasmenését (traveller's diarrhoe) okozzák, jelentős gyulladás és láz nélkül. A törzs nem invazív tulajdonságú. Labilis és / vagy stabil toxint termel, fimbriális adhezinjei a CFA 1, CFA2 és K88, K99.

A többi *E. coli* törzstől abban különbözik, hogy hőlabilis (LT, labil toxin) és hőstabil (ST, stabil enterotoxin) toxint termel. Egyes ETEC törzsek csak LT-t, vagy csak ST-t termelnek, mások mindkettőt. A törzsek által expresszált kolonizációs faktorok (CF) közvetítik a baktériumok tapadását a bél mucosális felszínéhez. Ez centrális lépése az ETEC törzsek virulenciájának.

Az ETEC törzseket először a malacok halálos kimenetelű hasmenésének kórokozójaként írták le. A későbbiekben felismerték, hogy két klinikai szindróma fő kórokozói, a csecsemőkori, elválasztás időszakában kialakuló hasmenése (a fejlődő országokban), valamint az utazók hasmenéséé. Az ETEC fertőzések során az exponált egyénekben mucosalis immunitás alakul ki. A tünetmentes fertőzés során az immunitással rendelkező egyének is üríthetnek nagy mennyiségű virulens baktériumot a székletben. A fertőzés kialakulása magas fertőző kórokozó dózishoz kötött (10^8 cfu, colony forming unit). Az endémiás területeken a fertőzés gyakorisága rendkívül nagyfokú és az anyatejes táplálásról való elválasztás után alakul ki. Ebben az életkorban fordulnak elő a halállal járó esetek. Az ETEC által okozott fertőzések gyakorisága az endémiás területeken 10-30%. Az iskoláskorú gyermekek és felnőttek között a fertőzés előfordulása rendkívül alacsony. Az epidemiológiai vizsgálatok azt mutatták, hogy a fertőzés kontaminált élelmiszerekkel és vízzel terjed. Emberről emberre való terjedést önkéntesek ETEC-vel való fertőzése során nem észleltek. Az ETEC fertőzésekre fogékonyak az immunológiai szempontból naív felnőttek is (szemben az EPEC fertőzésekkel). Az ETEC fertőzések domináns kóroki tényezői a fejlett országokból az endémiás területre látogató utazók hasmenésének. Az utazók 20-60%-a fertőződik a kórokozóval. Az utazók hasmenésének leggyakoribb évszaki előfordulása a meleg és a nedves hónapok. A klinikai lefolyás 14-50 órás lappangási periódus után hirtelen kialakuló vizes hasmenés, ez rendszerint nem véres, nem tartalmaz nyákot vagy gennyet. A fertőzött egyének kis részében láz és hányás is jelen van. A hasmenés többnyire nem súlyos, időtartama rövid és magától megszűnik, de néha lehet súlyos is hasonlóan a *V. cholerae* fertőzéshez. Antibiotikus kezelés megrövidíti mind a hasmenés időtartamát, mind a baktérium ürítés időszakát. Sajnálatosan az endémiás területek nagy részén nem áll rendelkezésre hozzáférhető hatásos antibiotikum. Az ETEC törzsekben is egyre jelentősebb az antibiotikum rezisztencia.

Az ETEC törzsek virulencia tényezői

Az ETEC törzsek a vékonybél epithel sejteivel kapcsolódnak kolonizációs faktoraik (CF colonization factor) révén. A CF-k lehetnek fimbriálisak, nem fimbriálisak, helikálisak és fibrillálisak. A nagyszámú azonosított CF közül a leggyakoribb a CFA/1, 2, 4. Receptoraikat jelenleg részleteiben nem ismerjük. A CFA1 esetében az enterociták membránjában nem acidikus glikoszfinbolipidek és glikoproteinek szénhidrát oldalláncai, a CFA4 esetén pedig acidikus glikoszfinbolipid szulfatidok. Újabban kimutatták, hogy az EtpA (ETEC two-partner secretion locus által kódolt adhezin) szekretált adhezin átmenetileg kötődik a flagellumok csúcsi részére és epithelialis sejt adherencia faktor szerepet tölt be. Mind a CF, mind a flagellum részt vesz az ETEC gazdasejthez való kezdeti kapcsolódásában, de a szoros kapcsolat kialakításában a Tia és a TibA külső membrán proteinek vesznek részt. Az ETEC által okozott hasmenés kialakulásában a hőstabil (ST: stabil toxin) és a hőlabilis (LT: labil toxin) enterotoxinok, illetve kombinációjuk szerepe kulcsfontosságú. Az ST-k kis molekulatömegű toxinok, két alosztályuk az STa és STb 72 aminosavas prekurzorként szintetizálódnak. Az STa 18-19 aminosavból, az STb 48 aminosavból áll. Az STa a kefeszegélyben a guanyl cyclase receptorhoz kötődik és aktivitását stimulálja. A folyamat az intracelluláris cGMP szint emelkedését okozza, amely aktiválja a cysticus fibrosis transzmembrán conductance regulator (CFTR) ioncsatornát (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator ATP-binding cassette, szinonímák: ABCC7, ABC35, ATP-binding cassette /ABC/ transporter család /7 tagú, ABC1, MDR/TAP, MRP, ALD, OABP, GCN20, White/, ezen belül az MRP /ABCC11, Multidrug Resistance-associated Protein 8/ alcsalád tagja, membrán transzporter fehérjék, a CFTR klór csatorna és más transzport utakat is szabályoz, 7q31.2, 202 882 bp, 1480 AA, 168 142 Da, 3 protein isoform, 182 fehérje

kapcsolat, 2267 SNP, sok mutációja cisztás fibrózis kialakulásához vezet, www.genecards.org). Ez következményesen károsítja a Na^+ absorpciót és fokozott vízkiáramlást okoz a béllumenbe. Az LT hasonló a cholera toxinhoz, AB5 típusú toxin. A baktérium sejt felszínén egy nyúlványból szekretálódik és a gazdasejt felszíni lipopoliszaccharidhoz kapcsolódik. Adhezinként működik, megkönnyíti a baktérium sejt tapadását a gazdasejthez. Az LT B alegysége monoszialoglikozid GM1-vel kapcsolódik a sejtfelszínen, lipid raftokon internalizálódik, majd az endoplazmás retikulumon át a cytosolba jut. Az A alegység ADP ribozilációt okoz a stimulátoros guanin nukleotid kötő G protein alfa alegységén. Ez aktiválja az adenilcikláz enzimet, ami növeli az intracelluláris cAMP szintet. Ez következményesen aktiválja a cAMP dependens protein kinase A-t, amely azután aktiválja a CFTR-t. A PKA aktiváció gátolja az antimikrobiális peptidek expresszióját is. A protein kinase A, a PRKACB protein kinase cAMP-dependent catalytic beta, a G proteinnel kapcsolt receptorok cAMP függő szignál továbbítását végzi, szabályozza a sejtproliferációt, a sejteklust, sejt differenciálódást, microtubulus dinamikát, kromatin kondenzációt, intracelluláris transzportot, ionáramlást. 1p31.1, 160437 bp, 351 AA, 40 623 Da, 8 protein isoform, 155 fehérje kapcsolat, 1706 SNP (www.genecards.org).

Az ETEC törzsek egyéb virulencia faktorai a következők:

EatA (ETEC autotransporter A), szerin proteáz autotranszporter enzim (SPATE), amely hasítja a cathepsin B-t és növeli a béllumenben a folyadékmennyiség emelkedését.

A cylA pórusképző citotoxin.

Az St1 vagy East1 hasonló funkciójú, mint az STa.

Adherencia faktorok

Adhezív fimbriák: vonatkozó gének *cfaI*, *cofA*, *cooA*, *cs3*, *cs5*, *csbA*, *cseA*, *csnA*, *cssA*, *csvA*, *cswA*.

A baktériumok adherenciáját különféle proteinekből felépülő felszíni struktúrák közvetítik. Ezeket colonizációs faktoroknak (CF), colonizációs faktor antigéneknek (CFA), coli surface antigéneknek (CSA) illetve putatív colonizációs faktoroknak (PCF) nevezik. A colonisatio faktorokat struktúrájuk alapján fimbriákra és fibrillumokra osztják. A fimbriális CF-k rigid filamentozus, rúdhoz hasonló struktúrák, a fibrilláris CF-k vékonyabbak, flexibilisek, kevesebb alegységük van. Funkcionális szempontból adhezinek, receptoraik glikolipidek, glikoproteinek oligoszacharid komponensei.

Az ETEC törzsek gazdaspecifikusak, a gazdaspecifitást a colonizációs faktorok közvetítik. A humán ETEC törzsekben 21 különböző colonizációs faktort azonosítottak. Az emberi ETEC törzsek 75%-a expresszál vagy CFA/I, CFA/II, vagy CFA/IV-t. A különféle állati sepcifitást mutató ETEC törzsek szintén különböző colonisatio faktorokat termelnek. Ezek különböznek a humán specifikus izolátumoktól. Az ETEC törzsek többféle plazmidot hordoznak. A CF colonisatio faktorokat kódoló gének plazmidokon találhatóak.

Toxinok

Hőlabilis toxin (LT, labil toxin): intracellulárisan ható A-B típusú, ADP-riboszil transferase aktivitású protein. Vonatkozó gének: *eltA*, *eltB*. II-s típusú szekréciós rendszeren keresztül szekretálódnak az extracelluláris térbe. Biológiai és kémiai tulajdonságok alapján 2 altípust, az LT1 és LT2-t különítettek el. Az LT-k plazmidon kódoltak. Az LT2 általában állatokban fordul elő, és két variánsát ismerték meg, az LT2A és LT2B-t. Aminosav szekvencia alapján

16 LT altípust definiáltak. A két fő altípus antigenetikusan különbözik. Struktúráisan és funkcionálisan hasonlóak a cholera enterotoxinhoz. Az LT1 A és B alegységekből áll, a B alegység a GM1 gangliozidhoz kötődik a gazdasejt membránján. Az A alegység A1 és A2 proteolitikusan elválasztott alegységekből áll, amelyeket diszulfidkötés kapcsol össze. Az A1 peptid enzimatikusan aktív, ADP ribozil transferase aktivitást mutat. Az A alegység az LT2 toxinban is azonos funkciójú, mint az LT1-ben. Az LT2A B alegysége a GD1B gangliozidhoz, az LT-2B toxin esetében a GD1A gangliozidhoz kötődik. Funkcionális szempontból ADP ribozilációt és adenilcikláz aktivációt okoznak, amely ionszekréciónak eredményez és szerepet játszik a hasmenés kialakulásában.

A toxin hatásmechanizmusa a következő: a toxin átviszi a NAD-ról az ADP ribózt a stimulátoros GTP alfa alegységének 201-s pozíciójú argininjére, blokkolva ezzel az alegység GTP-ase aktivitását. Ennek következtében az adenilcikláz permanensen aktív állapotba kerül, ami megemelkedett intracelluláris c-AMP koncentrációt eredményez. Az emelkedett c-AMP szint a c-AMP dependens protein kináz PKA (protein kináz A) aktiválódását okozza. A PKA foszforilálja az intestinális epithelsejtek apicalis membránjának ioncsatornáit. Itt az elsődleges célpont a CFTR csatorna. A csatorna aktiválódása fokozott Cl^- szekréciónak vezet az intestinális crypták sejtjeiből és csökken a Na^+ és a Cl^- absorpciója a bélsejtek villusain.

Hőstabil toxin (ST, stabil toxin): vonatkozó gén *sta*. Membránon ható guanilát cikláz aktiváló toxin. Egy peptidből álló kisméretű toxin. Két, egymással nem rokon osztálya létezik, az STa és STb. A két toxin alosztály egymástól struktúráisan és funkcionálisan is különbözik. Emberi betegséggel csak az STa kapcsolatos, az STb állati betegségek patomechanizmusában szerepel.

Az STa toxin 18 vagy 19 aminosavból álló, 2 kD peptid, 6 cystein aminosav és 3 intramolekuláris diszulfid híd található a peptidben. A három diszulfid kötés alapvető a hőstabilitás és a biológiai aktivitás szempontjából. Az STb toxin 48 aminosavat és két diszulfidkötést tartalmaz. Az STa a membrán guanilát ciklázot aktiválja, ami következményesen ionszekréciónak okoz. Az STb az intracelluláris kalcium szintet növeli. Ez szintén ionszekréciónak fokozódáshoz vezet.

A toxinok hatásmechanizmusa a következő: az STa a guanilát cikláz C extracelluláris ligand domainjével kapcsolódik az intestinális epithel sejtek kefeszegélyének membránjában, amely a guanilát cikláz aktivitás növekedéséhez vezet. Ez növeli az intracelluláris GMP szintet. Ennek következtében a sejtek villusos csúcsán gátlódik a Na^+ és Cl^- felszívódás, a Cl^- szekréciónak pedig stimulálódik az intestinális crypták sejtjeiben, a CFTR aktivációja következtében. A folyamatokban szerepet játszanak a c-GMP és c-AMP dependens kinázok. Az STb intestinális receptorát még nem azonosították. Az STb kapcsolódása a bélsejtekhez szerotonin felszabadulást, PGE2 termelést és megnövekedett cytosol Ca^{2+} koncentrációt okoz. Az LT hatása 15-60 perc után érvényesül, az ST hatása sokkal gyorsabb, ami azzal magyarázható, hogy az LT a basolateralis adenylat cikláz komplexen hat, az ST pedig az apikális cikláz receptoron.

NMEC (neonatalis meningitist okozó *E. coli*) törzsek patomechanizmusa

A neonatalis *E. coli* meningitisből izolált törzsek között a K1 kapszuláris poliszaccharidot tartalmazó *E. coli* törzsek domináns előfordulásúak (több mint 80%). A K1 poliszaccharidot tartalmazó törzsek O szerotípusa limitált, O18, O7, O1 típus fordul elő közöttük a leggyakrabban. A fertőződés útja orális. Bélkolonizáció jön létre, a baktérium transzlokálódik és disszeminálódik, bacteriaemia következik be és a baktérium penetrálja a vér-agy gátat. A

K1 *E coli* baktériumok zipzár mechanizmussal az agy mikrovasularis endothel sejtjeibe jutnak be, majd vacuolumokba bezárt állapotban, intracellularis szaporodás nélkül átvándorolnak az agyi mikrovasularis endothel sejteken. Az NMEC törzsek virulencia faktorai: adherencia tényezők: S fimbria, invazív tényezők: AslA, Ibes K1, OmpA, TraJ, toxin : Cnf1.

A NMEC törzsek a gastrointestinalis traktusban gyakran előforduló baktériumok. A leggyakoribb kóroki tényezői az újszülöttek Gram negatív baktérium asszociált meningitisének. A halálozási ráta 40%, a túlélőknek gyakran súlyos neurológiai maradványtünetei vannak. Az NMEC pathogenezeise komplex. A baktériumnak a bélrendszerből be kell hatolnia a keringésbe, át kell jutnia a vér-agy gáton és be kell kerülnie a központi idegrendszerbe. A meningealis gyulladás és a liquorban megfigyelhető pleiocytosis a betegség alapvető tünetei. A kezdeti bakteriális kolonizáció az anyai akvizíció következtében jön létre, amelyet az enterocitákon keresztül létrejövő transzcitózis és a baktérium véráramba kerülése követ. A betegség progressziója a bakteriémia fokától függ, melyet a baktériumok vérben történő túlélése határoz meg. A gazda immunrendszerével szembeni védelmet az antifagocita hatású tok biztosítja, amely poliszálsav homopolimer. A tok serum rezisztenciát eredményez, amely a baktérium ellenálló képességét teszi lehetővé a vér különböző károsító tényezőivel, pl. a complement rendszerrel szemben. Gátolja a fagocitózist, valamint a központi idegrendszerben a dendritikus sejtek érését. A baktérium külső membrán proteinje, az OmpA, gátolja a klasszikus komplement utat. A NMEC törzsek kapcsolatba lépnek a szervezet immunsejtjeivel, behatolnak a makrofágokba, monocitákba, ahol egyrészt gátolják az immunsejtek apoptózisát, másrészt akadályozzák a sejtek citokin termelését. A sejtek belseje replikációs térül szolgál a baktériumok számára. Újabban a NMEC törzsekben egy lambdoid fágot találtak, amely O-acil transzferáz aktivitású fehérjét kódol. Ez az O antigén acilálásával tok diverzitást eredményez, elrejtve a baktériumokat a gazdaszervezet védekező rendszere elől. A vér-agy gát zárt határréteg, amelyet az agy microvascularis endothel sejtei alakítanak ki. A NMEC törzsek az agy microvascularis endothel sejtjeihez az 1-es típusú pílusok csúcsán lévő FimH révén kapcsolódnak a sejtfelszíni CD48-hoz (CD48, szinonímák: Leukocyte antigen MEM-102, BCM1, B-lymphocyte activation marker BLAST-1, B-cell membrane protein, az immunglobulin szupercsalád tagja, sejtfelszíni GPI horgonnyal rögzült adhéziós molekula, a CD2-vel kapcsolódik, aktivált limfociták felszínén a sejtkapcsolatokat segíti. 1q21.3-q22, 33 106 bp, 243 AA, 27683 Da, 11 fehérje kapcsolat, 622 SNP, www.genecards.org), és az OmpA révén az ECGP96 (endothelial cell glycoprotein 96) struktúrához (HSP90B1 heat shock protein 90kDa beta /Grp94/ member 1, 12q24.2-q24.3, 23 539 bp, 803 AA, 92469 Da, 890 fehérje kapcsolat, 302 SNP, www.genecards.org). Az invázió kombinált virulencia faktorok hatására következik be. Ezek az Ibe, a FimH, az OmpA és a CNF1 (cytotoxic necrotizing factor 1). Az Ibe (invasion of brain endothelial cells) receptora ismeretlen, a CNF1 receptora a 67 kD-s laminin receptor (korábban 67LR, jelenleg RPSA gene, ribosomal protein SA, szinonímák: laminin receptor 1, Colon carcinoma laminin-binding protein, Multidrug resistance-associated protein MGr1-Ag, 67 kDa laminin receptor. A laminin non-collagén extracelluláris matrix protein, sejtadhéziót, differenciálódást, migrációt, bazális membránhoz való kapcsolódást irányít, szerepet játszik a metasztázisok kialakulásában. A nem integrin RPSA/67LR/ receptor a laminin kötés mellett receptorként szolgál prion fehérjék, vírusok és baktériumok számára. A fehérje szerepel a 40 S, kisebb riboszóma alegység stabilizációjában, a 20 S rRNS prekurzor processzáálásában. A protein monomer (37LRP) és homodimer változatban (67LR) fordul elő. Az érett riboszóma 40S alegysége mintegy 33 fehérjét és egy molekula 18 S RNS-t, a nagy, 60S alegység 49 fehérjét és három RNS molekulát (28S, 5.8S és 5S) tartalmaz. A protein lokalizációja 3p22.2, 5 854 bp, 295 AA, 32854 Da, 186 fehérje kapcsolat, 203 SNP, www.genecards.org).

A CNF bekerülve az agyi microvascularis endothel sejtekbe deaminálja a Rho GTP-ase-t, amely a myosin átrendeződés irányítója. Az endothel sejtekbe jutáshoz a FimH és az OmpA közvetítette tapadás szükséges, majd ezt követi a CNF1 gazdasejtbe történő transzlokációja. A baktériumok adherenciája előidézi az intracellularis calcium stimuláció révén az adherencia területén az aktin átrendeződést, amely a CNF1 stimulálta myosin átrendeződéssel együtt elősegíti a NMEC inváziót. A K1 tok, mely a NMEC izolátumok 80%-ban megtalálható, megakadályozza a lizoszómákkal történő fúziót és elősegíti a baktériumok áthaladását a vér-agy gáton.

NMEC virulancia tényezők

Adherencia faktorok

S fimbriák (sialyloligosaccharid kötő fimbriák): vonatkozó gén *sfaA*. Az adherenciában szerepet játszó fimbriák egy fő alegységből (*SfaA*) és minor alegységekből (*SfaG*, *S*, *H*) épülnek fel. Az *SfaS* az *S* fimbriák csúcsi részén lokalizált. Az *S* fimbriákon két kötő domaint azonosítottak. A *SfaS* adhezin a BMEC (brain microvascular endothelial cell) /PNEC (pulmonary neuroendocrine) sialo-glicoproteinhez, a másik kötőhely az *SfaA* területén a BMEC szulfatált glicolipidhez kapcsolódik.

Felvetődött a fibronectin szerepe is az *S* fimbriák adheziós célpontjaként.

Invázió

As1A: vonatkozó gén *as1A*, az aryl szulfatáz család tagja, konzervatív szulfatáz motívumot tartalmaz, de nem mutat aryl szulfatáz aktivitást. 52 kD-s protein, két transzmembrán domainje van és N terminális szignál szekvenciát tartalmaz. Ismeretlen mechanizmussal elősegíti az *E. coli* K1 sejtek BMEC invázióját. A K1 sejtek *As1A* proteinje homológ a K12 *E. coli* sejtek *As1A* fehérjéjével.

Ibe: invasion of brain endothelial cells, vonatkozó gének *ibeA*, *B*, *C*. Az *IbeA* az *E. coli* K1 törzsre jellemző, az *IbeB* és *C* megtalálható a K12 törzsben, p77211 és yijP fehérjékkel homológ. Az *IbeA* és *B* a külső membránban található proteinek, három illetve két transzmembrán domaint tartalmaznak, az *IbeC* szignál peptid szekvenciát és 6 transzmembrán szegmentumot tartalmaz az N terminális részen. Elősegítik a NMEC törzsek BMEC invázióját ligand-receptor interakció révén. Ennek pontos mechanizmusa nem tisztázott.

K1: tok, vonatkozó gének *kpsD*, *M*, *T*. A K1 tok poliszacharid, a NMEC törzsekre jellemző, az izolátumok 80%-ban jelen van. A tok alfa-2,8-kapcsolt szialsav polimer (polySia), amelyet a *kps* géncluster kódol. Ez három funkcionális régióra osztható. A centrális elhelyezkedésű kettes régió kódolja az adott poliszacharida antigént, és a kódoló gén felelős az adott K antigén specifikus szerotípusának kialakításáért. Az egyes és hármas génrégiók konzervatív szerkezetűek és a különböző szerotípusú tokokat szintetizáló *E. coli* törzsek között közősek. A cluster első régiójában hat gén, a *KpsF*, *E*, *D*, *U*, *C*, *S*, a hármas régióban két gén, a *Kps M*, *T*, található. Ezen régiók géntermékei szükségesek a kapszuláris poliszacharid citoplazma membránon keresztül történő transzportjához (*KpsM*, *T*) és a sejtfelületen való felépüléshez (*KpsD*, *E*). A kapszuláris poliszacharid fagocitózist gátló és invazív sajátságot is kölcsönöz a NMEC törzsek számára. Szabályozza a NMEC tartalmú vakuolumok haladását és növeli a baktériumok intracellularis túlélését a BMEC-ben.

OmpA: outer membran protein A, vonatkozó gén *ompA*. Az *E. coli* törzsek fő külső membrán fehérjéje, homológiát mutat a *Neisseria* törzsek Opa fehérjéivel. A proteinek fokozzák a törzsek invazivitását és ellenállóvá teszik a baktériumokat a vér szérum baktericid hatásával szemben. A protein N terminális domainjében a membránt nyolcszor antiparalell módon átívelő béta lánc található, közöttük négy nagy hidrofíli, a baktérium sejt felszínén megjelenő hurokkal. Ezek a felszíni hurkok járulnak hozzá az *E. coli* K1 törzsek BMEC inváziójához. Az OmpA protein kapcsolódik a BMEC törzsek felszínén lévő 95 kD-s ECGP (sejtfelszíni, hősokk proteinekhez hasonló glikoprotein, endothelial cell glycoprotein 96, GP96) receptorral. Az ECPG az emberi agy microvascularis endothel sejteinek felszínén található, a nem agyi endothel sejteken nincs jelen. Az interakció a GlcNAc1,4-GlcNAc epitópokon, valamint a receptor protein vázán keresztül jön létre. Az OmpA kapcsolódása a receptorral a kapcsolódás helyén aktin kondenzációt eredményez. Az aktin reorganizáció a különféle gazda fehérjéket érintő szignalizációs mechanizmusokkal jön létre, amelyek között szerepel a fokális adhaesios kináz (PTK2, FAK, focal adhesion kinase 1, citoplazmikus, non-receptor protein tirozin kináz, a fokális adhézio területén koncentrálódik, sejtmozgás, proliferáció, apoptózis szabályozásban vesz részt, 8q24.3, 344 317 bp, 1052 AA, 119233 Da, 4 protein isoform, 225 fehérje kapcsolat, 4004 SNP, www.genecards.org), foszfatidil-inozitol 3 kináz(ok) (PI3-kináz, sokféle enzim, 85, 55 vagy 50 kDa reguláló egységből és 110 kDa katalitikus egységből felépülő lipid kinázok, amely SH2 domainjével kapcsolódik a tirozin foszforilált fehérjékhez /pl. IRS 1-4, inzulin receptor szubsztátok/ és a szabályozó alegység adaptorként membránközeli állapotba hozza a katalitikus egységet, amely foszforilálja a membrán foszfolipidek foszfatidil-inozitol gyűrűjének 3'OH maradékait. A PI 3-kinázok 3 osztályba sorolódnak. Az I osztály enzimeit heterodimerek, reguláló és katalitikus egységekből épülnek fel, az IA osztály 110 kDa katalitikus alegységei alfa, béta és delta változatok, az IB osztályé pedig a gamma változat. Az enzimek szerepelnek az inzulin jelátvitel glukóz felvételt szabályozó folyamatában. Részt vesznek továbbá a sejtproliferáció, sejt migráció, degranuláció, vesiculáris mozgás és a sejt túlélésének szabályozásában.

A II. osztály enzimeit homomerek (C2alpha, beta és gamma változatok). A III. osztályba csak egy enzim tartozik (Vps34p), amely a nutriensek érzékelésében és a protein kiválogatásban szerepel, a protein kináz C (PKC) alfa (a PKC enzimek szerin/threonin specifikus kináz enzimesalád, kalcium és diacylglycerol hatására aktiválódnak. A klasszikus PKC-k /cPKC, alfa,

Béta I, II és gamma() foszfatidilszerin hatására aktiválódnak kalcium függően és diacylglycerolt (DAG) kötnek. Az új PKC-k nem kalcium függők (nPKCs epsilon, delta-, theta és eta izotípusok). Az atípusos PKC-k (aPKCs iota és zeta) nem érzékenyek kalciumra, sem DAG-ra. Számos jelátviteli útból és sejt folyamatban részt vesznek) és caveolin 1 (CAV1,

A caveolin 1 és 2 a caveolák membránjában stabil homooligomer komplexet képező strukturális fehérjék. Membrán receptorokat, pl. integrinokat, inzulin receptort, T sejt receptort kapcsolnak kináz enzimekhez, jelátviteli folyamatokban szerepelnek, sejt ciklus progressziót szabályoznak. 7q31.1, 36 401 bp, 178 AA, 20472 Da, 2 fehérje isoform, 151 fehérje kapcsolat, 549 SNP, www.genecards.org).

Az OmpA kötődik a C4b (aktiválódott complement C4 nagy fragmens) kötő proteinhez is, elkerülve a complement aktiváció okozta bakteriális károsítást (complement component 4 binding protein, beta, C4BP, kötődik a C3b/C4b inaktivatorhoz (C3bINA), amely aztán hidrolizálja a C4b-t. Gyorsítja a C4bC2a komplex, a C3 convertase degradálódását a C2a disszociálása révén, kötődik a protein S-hez és a szérum amyloid P-hez. 1q32, 11 152 bp, 252 AA, 28357 Da, 2 fehérje isoform, 8 fehérje kapcsolat, 214 SNP, www.genecards.org).

TraJ (plasmid DNA transfer (tra) gének): vonatkozó gén traj. Az F-szerű plazmid R1-19 transzfer régiójának génclusterében található tra (transfer) operon része. A bakteriális konjugációs rendszer egyik komponensével homológ. Elősegíti az *E. coli* K1 törzsek központi idegrendszeri invázióját és a meningitis kialakulását újszülöttekben. A TraJ hozzájárul az *E. coli* K1 törzsek orális fertőződést követő korai szisztémás disszeminációjához. Specifikus TraJ függő, makrofágokhoz történő kapcsolódás révén elősegíti a baktériumok makrofág sejtekbe történő hatékony bejutását. A fagocita sejtek intracelluláris környezete protektív helyet biztosít a gazdaszervezet inflammatórikus védekező rendszerével szemben és elősegíti a kórokozók disszeminációját és az idegrendszerbe való bejutást.

Toxinok

CNF1: cytotoxic necrotizing factor 1, vonatkozó gén *cnf1*. Intracellulárisan ható, inváziót elősegítő deamidase enzim aktivitású toxin. Mind a NMEC, mind az UPEC törzsek expresszálják. Nagyméretű, egyedi jellegzetességeket mutató citotoxin, ami a Rho GTP-ase folyamatos aktivációját idézi elő. Két altípusa, a CNF1 és CNF2 ismert. 1014 aminosavból áll, és a két altípus aminosav maradékainak 90%-a azonos, azonos a katalitikus aktivitásuk is. A CNF1 kromoszómán kódolt, a CNF2 pedig a pVir plazmidon. A 113 kD-s, egy láncból álló toxin molekula N terminális részén található a receptor kötő hely, a C terminális részen található a katalitikus domain és a protein középső részén helyezkedik el a transzmembrán domain. A CNF1 sejtfelszíni receptora a 37 kD-s laminin receptor prekursor (LRP). A CNF 1 receptor mediálta endocytosis révén internalizálódik, az endocytikus vesikulumokban a savas környezet hatására a katalitikus domaint a citoszolba injektálja. A C terminális domain a Rho GTP-ase-kat deamidációval aktiválja. A RhoA esetén a 63-as glutamin, a Rac1 és Cdc 42 esetén a 61-s pozíciójú glutamin az enzim célpontja, amelyeket glutaminsavvá alakít. A glutamin reziduumok alapvetőek a GTP hidrolízis szempontjából és módosulásuk folyamatos Rho GTP-ase aktivációhoz vezet, megszüntetve a Rho GTP-ase ciklikus változását a GDP kötött inaktív, és a GTP kötött aktív állapot között. A CNF kötődés a gazdaszövet membránhoz aktin stressz kötegek, membrán kitüremkedések kialakulásához, valamint a sejtek nekrozisához vezet.

UPEC (Uropathogen *E. coli*) patomechanizmusa

Ezek a törzsek az ExpEC, azaz extraintestinalis patogén *E. coli* törzsek egyik alcsoportja. Nagyméretű patogenitási szigeteket tartalmaznak, amelyek különböznek a székletből izolált *coli* törzsekben észleltektől. Az UPEC törzsek képesek behatolni, majd szaporodni az uroepithelialis sejtekben.

Főbb virulencia faktoraik: adherencia tényezők: Dr adhesinek, F1C fibria, P fimbria, S, fimbria, Type1 fimbria, vas transzport rendszer: aerobactin, Chu, enterobactin, Iron, proteázok: Pic, Sat, Tsh, toxinok: Cnf1, haemolysin

patogenitási szigetek: PAII536, PAII CFT073, PAI II536, PAI III536

UPEC felelős a vizelet elvezető traktus fertőzéseinek 80%-ért (cystitis, acut pyelonephritis). Az UPEC törzsek az intestinalis traktusból kerülnek a vizelet elvezető rendszerbe, ahol peptideket és aminosavakat használnak elsődleges szénforrásként a túléléshez. A vizelet elvezető traktusban ascendálnak az urethrából a hólyagba, onnan a vesébe, amihez különleges mechanizmusok szükségesek, részben a veleszületett immunapparátus támadásának megkerülése, részben a vizelet baktériumokat eltávolító hatásának kivédése céljából.

Néhány szigorúan regulált virulencia faktor, többek között multiplex pílusok, szekretált toxinok (Sat), vacuolating autotransporter toxin (Vat), multiplex vASF-felvételi rendszer és polisaccharid tok jelentik a kulcsfontosságú virulencia tényezőket. Az UPEC belépése a vizelet elvezető rendszer epithel sejtjeibe az uroepitheliumhoz történő adhézióval kezdődik. Ezt a tapadást a FimH (fimbrialis adhezín H) közvetíti, amely a fázisfüggő 1-es típusú pílusok csúcsán helyezkedik el. A FimH kötődik a glikozilált uroplakin 1A-hoz, ami a húgyhólyagban a terminálisan differenciált superficialis rétegben elhelyezkedő facetta sejtek membránjában található. A FimH az uroplakin 3A-hoz is kötődik és a kapcsolódás foszforilációs mechanizmusokat indít el, amelyek hozzájárulnak a baktériumok uroepithel sejtekbe történő bekerüléséhez, majd az uroepithel sejtek apoptózisához. Az UPEC sejtek inváziójához hozzájárul még a FimH alfa3béta1 integrinekhez való kapcsolódása, amely rac1 aktiváción keresztül aktin polimerizációt, membrán kitüremkedés kialakulását, a microtubularis rendszer destabilizációját és a baktériumok sejtbe való bekerülését eredményezi. Az internalizált baktériumok gyorsan replikálódnak és kisebb méretű biofilm szerű, intracelluláris komplexeket (IBC, interacelluláris bacterial communities) képeznek, amelyek átmenetileg védett környezetet jelentenek számukra. Az UPEC-k kiválhatnak az IBC-ből és kiléphetnek az epithel sejtekből a hólyag lumenébe, másrészt filamentozus alakzatot felvéve hurkot képezve átléphetnek az infektált sejtől a szomszédos uroepithel sejtbe, a veseszületett immunapparátus antibakteriális támadására történő védekező reakcióként. A fertőzés során a következményes granulocita beáramlás szöveti károsodást okoz és a levált sejtekben az IBC-k túlélhetnek, és a későbbiekben újabb sejteket fertőzhetnek meg. Az UPEC fertőzött sejtek, valamint a levált sejtek apoptózissal elpusztulnak. A haemolysin A az UPEC törzsek porus kialakító toxinja. Szublítikus koncentrációban gátolja a PKB-AKT aktivációját, elősegítve az uroepithel sejtek exfoliációját és apoptózisát. A felszíni facettált sejtek leválása a keletkezett résen keresztül lehetővé teszi az UPEC törzsek további invázióját (alfa3béta1 integrinen keresztül) és disszeminációját. Az invázió endocitikus vesikulumokban aktin-citoszkeleton segítségével történik. Ezekben a vesikulumokban a replikáció korlátozott és a baktériumok a mélyebb rétegekbe jutva aktin fonalak által körülvéve nyugvó intracelluláris rezervoirt (QIR, quiescent interacelluláris reservoir) képeznek.

Az aktin burok diszrupciója gyors replikációhoz és IBC kialakulásához vezet a citoszolban, ahonnan kijutva a kórokozók újabb sejteket fertőzhetnek meg. A nyugvó állapot a sejtben belüli vezikuláris rezervoírban elősegíti a kórokozók védelmét az immunapparátus támadásával szemben. Ebben az állapotban a kórokozók hosszú ideig perzisztálhatnak a hólyagban.

Az UPEC képes manipulálni az uroepithel sejtek differenciálódását. Az uroepithel turnover indukciója kiváltja a nyugvó rezervoír reaktivációját és az akut hólyaginfekció recidiválását. Az uroepithelialis turnover szabályozásának befolyásolása fontos tényezője az ismétlődő húgyúti fertőzésekre való hajlamnak, valamint a hólyagrák kialakulásának. Kezeletlen húgyúti infekció ascendálhat a vesemedencébe. Az ascendáló fertőzésben szerepet játszanak az 1-es típusú pílusok és a motilitás reciprokl regulációja. Azok a baktériumok, amelyek 1-es típusú pílusokat expresszálnak, kevesebb csillót tartalmaznak, mint azok, amelyek nem expresszálnak. Úgy gondolják, hogy az 1-es típusú pílusok expressziójának kikapcsolása fokozza az UPEC törzsek motilitását. A törzs motilitás fokozódása hozzájárul a hólyagból a vesébe történő felszálló fertőzések kialakulásához. A pyelonephritist okozó UPEC törzsek gyakran expresszálnak P fimbriát, amely kötődik a glikolipidek Gal alfa 1,4 Gal béta szénhidrát csoportjaihoz. Ezek a struktúrák a vese epithel sejtjeinek felszínén találhatók. Az 1-es típusú pílusok és a motilitás inverz kapcsolatához hasonlóan a P fimbriák expressziója is kevesebb flagella jelenlétével és csökkent motilitással társul. A P fimbriák és az 1-es típusú pílusok, valamint más adhéziós clusterok közötti kapcsolat szabályozza a felszíni

organellumok expresszióját, amely alapvető virulencia tényező az adott kórképben (cystitis, pyelonephritis).

Adherencia faktorok

Dr adhezinek: vonatkozó gének *draA*, B, C, D, E, P. A Dr adhezinek a *coli* törzsek húgyúti infekciókat okozó képességével társulnak. Különösen gyakoriak hólyaghurut, terhességgel társuló pyelonephritis és hasmenés előfordulása esetén. A Dr család magában foglal fimbriális adhezineket, ilyen pl. a Dr haemagglutinin (O75X adhezin) és F1845, afimbriális adhezineket, ilyenek az Afa 1, 2, 3, 4, Nfa-1, Dr-2. Jelenlétük a baktériumok felszínén elősegíti a kolonizációt.

A Dr adhezinek a Dr vércsoport antigénekhez kötődnek. Ezek a Decay Accelerating Factoron (DAF, CD55) találhatóak. A DAF a complement rendszer citolitikus hatását gátló protein. A Dr család adhezinjei a baktériumok felszínén hosszú cellularis extenziókként vannak jelen és kötődésük a receptorokhoz számos jelátviteli út, köztük a PI3 kináz aktiválódását idézi elő.

F1C fimbria: Hemagglutinációt nem okozó adherencia faktor. A húgyúti rendszer gyulladását okozó *E. coli* törzsek 14%-a, a faecalis *coli* izolátumok 7%-a expresszálja. Genetikailag homológ az S fimbriákkal, de a receptor specifikitásuk különbözik. Glikolipidek, a sialoGM1, 2, Gal NAC béta 1-4 Gal béta szekvenciájához kötődik nagy affinitással. Járulékos, alacsony affinitású kötőhelyei a glikolipidek felszínén a Glc NAC béta 1-3 Gal béta, Gal béta 1-4 Glc.

P fimbriák (P vércsoport antigéneket kötő): a Pap pilusok környezeti és nutricionális tényezők által regulált folyamat során expresszálódnak metiláció függő mechanizmussal. A PapG alegység bináris komplexként kötődik a Gbo4 receptorhoz (globoseries of glycolipids). A kötődés az alfa-D-galactopyranosil-(1-4)-béta-D-galactopyranoside gyökön történik, amely számos glikolipidben megtalálható a felső húgyúti traktusban és az erythrocytákon. A három PapG adhezin variáns a PapG-G-I, G-II és G-III, három különböző, de rokon szerkezetű gal-alfa (1,4) gal receptort ismer fel. A PapG kötődés a glikolipid receptorokhoz mind a baktériumokban, mind az uroepithel sejtekben specifikus változásokat indukál, ami elősegíti a baktérium virulenciáját. A baktérium sejtben aktiválódik a vas felvételi rendszer, a gazdasejtekben elindul a glikolipid receptorokról a ceramid intracellularis felszabadulása. Ez második jelátvivőként aktiválja a ceramiddal aktiválódó serin-treonin protein kinázok és foszfatázok közvetítésével az uroepithel sejtek citokin termelését, pl. a TNF alfa produkciót.

S fimbriák: az *sfaS* alegység az S pilus csúcsán helyezkedik el és ez közvetíti a baktérium összekapcsolódását a szialsav maradékot tartalmazó receptorokkal. Az S fimbriák az uroplakin 3 membrán protein szialsav maradékához kapcsolódnak.

1-es típusú fimbriák: úgynevezett mannóz érzékeny (MSHA mannóz sensitiv hemagglutination) fimbriák. A vörösvérsejtek hemagglutinációja mannóz jelenlétében meggátlódik. Az 1-es típusú fimbriákat kódoló gének nemcsak az UPEC törzsekben, hanem szinte valamennyi *E coli* törzsben jelen vannak. Ezek a fimbriák virulencia faktorként csak a húgyúti infekciók patogenezisében szerepelnek.

Az 1-es típusú fimbriák alapvető szerepet töltenek be a húgyhólyag epithel sejtejeinek kolonizációjában. A fimbriák hegyén elhelyezkedő fimH az az adhezin protein, amely kötődik a mannóz tartalmú glikoprotein receptorokhoz, az epithel sejtek felszínén lévő uroplakin molekulákhoz. Az uroplakinok a membránt négyszer átívelő tetraspanin család (transmembran superfamily 4) tagjai. A terminálisan differenciálódott uroepithel sejtek

membránja speciális területének, az asymmetric unit membránnak konzervatív, integrális membrán proteinjei (AUM, az emlős urothelium luminalis felszíne számos membrán plakkot tartalmaz, az ún. asszimetrikus unit membránt, amely szemikristályos hexagonális 12 nm protein részecskékből áll. Ezek a plakkok stabilizálják az urothel felszínt a hólyag disztenzió során. A proteinek, szénhidrátok és lipidek megoszlása a kettős membrán rétegben aszimmetrikus.) Homo-, vagy heterodimereket alkotnak. Szabályozzák a hólyag esernyő sejtjeinek permeabilitását, a membrán/citoszkeleton kapcsolatot (AUM assymmetric unit membrane/cytoskeleton), védik hólyag disztenzió esetén a sejtek apikális membránját a megrepedéstől. Részt vesznek továbbá a sejtek növekedésében és motilitásában. Szerepelnek az urothelium glycocalyx kialakításában és a baktériumok adherenciájának gátlásában. Nagyfokban termelődnek a transitionális hólyag carcinoma sejtekben. (Uroplakin 1, **UPK1B**, heterodimert képez az UPK3A-val vagy 3B-vel, 3q13.32, 31 637 bp, 260 AA, 29643 Da, 2 fehérje kapcsolat, 2 alternatív splice mintázat, 9 exon, 497 SNP. **UPK1A**, diszulfid kötött homodimer vagy heterodimer az UPK2-vel, 19q13.13, 11 653 bp, 258 AA, 28 879 Da, 238 SNP. **UPK2** az UPK1A-val lép kapcsolatba, 11q23, 33 397 bp, 184 AA, 19 438 Da, 3 fehérje kapcsolat, 2 alternatív splice mintázat, 5 exon, 70 SNP. **UPK3A** az UPK1B-vel heterodimert képez, enélkül nem jut ki az endoplazmás retikulumból, 22q13.31, 10 893 bp, 287 AA, 30670 Da, 2 protein isoform, 1 fehérje kapcsolat, 2 alternatív splice mintázat, 5 exon, 270 SNP. **UPK3B** az UPK1B-vel alkot heterodimert, 7q11.2, 508 596 bp, 320 AA, 33882 Da, 2 protein isoform, 1 fehérje kapcsolat, 216 SNP, www.genecards.org).

A kapcsolódást követi az uroepithel sejtekbe történő invázió (Kausar Y, Chunchanur SK, Nadagir SD, Halesh LH, Chandrasekhar MR. Virulence factors, Serotypes and Antimicrobial Susceptibility Pattern of *Escherichia coli* in Urinary Tract Infections. *Al Ame en J Med S c i* 2009, 2, 47 -51, Welch RA, Burland V, Plunkett G, Redford P, Roesch P, Rasko D, Buckles EL, Liou S-R, Boutin A, Hackett J, Stroud D, Mayhew GF, Rose DJ, Zhou S, Schwartz DC, Perna NT, Mobley HLT, Sonnenberg MS, Blattner FR. Extensive mosaic structure revealed by the complete genome sequence of uropathogenic *Escherichia coli*. *PNAS* 2002, 99, 17020–17024, Nataro JP, Kaper JB. Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev* 1998, 11, 142-203, Croxen MA, Finlay BB. Molecular mechanisms of *Escherichia coli* pathogenicity, *Nat Rev Microbiol* 2010, 8, 26-38).

Vas felvételi rendszerek

Aerobactin: iucA, B, C, D, és iutA. Hydroxamát típusú siderophor, a TonB dependens vas transzport rendszer tagja (részletesen ld. később). A siderophor *coli* törzsekben, *Shigella flexneri*, *K. pneumoniae* törzsekben is megtalálható.

Chu: *E. coli* hemin uptake, vonatkozó gének chuA, S, T, U, W, X, Y. A chuA 69 kD-s külső membrán proteint kódol. A gén egy nagyobb locus, a hem transzport locus része, mely széles körben található meg patogén *E. coli* törzsekben. A hem és a hemoglobin vasforrásként történő felhasználása előnyös a cytotoxinokat szekretáló patogén törzsek számára, mert a szöveti invázió helyén az intracelluláris hem rezervoárokat is képesek felhasználni.

Enterobactin: vonatkozó gének: entA, B, C, D, E, F, fepA, B, C, D, E, G. Az enterobactin igen effektív vas kelátor, az Fe^{3+} iont 6 catechol oxigén veszi körbe és fém kelátot képez 3 negatív töltéssel. Szerkezetét tekintve 669 kD-s catecholat, amelyet az *E. coli* és a *S. typhimurium* szintetizál. A siderophor a ferri enterobactin receptor protein A-hoz kötődik

(FepA) amely 724 aminosavból álló külső membrán protein, és a periplazmába transzportálja a ferri enterobactint. A többi protein Fep B, C, D, G a transzport rendszer része a citoplazmába történő továbbítás során.

IroN: vonatkozó gén *iroN*. Az *E. coli* és a *Salmonella enteritica* enterobactin siderophor egyik receptora és a baktériumok virulencia faktora.

Proteázok

Sat: secreted autotransporter toxin. Autotranszporter proteáz, a SPATE (serin protease autotransporter enzyme) 8 tagú protein családjának tagja. Ezek a következők: Sat (UPEC), Pet (EAEC), EspC (EPEC), Pic (EAEC, Shigella), SigA (shigella), SepA (Shigella), Tsh (Avián *E. coli*), EspP (EHEC).

A PAI 2 (pathogenicity island) területén kódolt 107 kD-s, három domainnel rendelkező szekretált protein, vakuolizáló hatású. A vese epithelium károsodását idézi elő felső húgyúti infekciók során.

Pic: proteáz és autotranszporter (SPATE), az enteroaggregatív *E. coli* törzsekben és a *S. flexneri*-ben is termelődő, mucináz aktivitású szekretált proteáz.

Tsh: temperature sensitive hemagglutinin, autotranszporter és proteáz (SPATE), csirke vvt-ket hemagglutinál és a hemoglobint hasítja. A Tsh termelődése a madarakban halálos infekciókkal (APEC avian pathogenic E. coli törzsek) jár. Az alveolusokban fibrin depozitumok jönnek létre. A Tsh a colV virulencia plazmidon kódolt.

CNF1: cytotoxic necrotizing factor 1, részletesen az NMEC virulencia faktorainál.
haemolysin: részletesen az EHEC virulencia faktorainál.

Az UPEC törzsekben négy PAI került megismerésre.

A necrotoxinigen E. coli törzsek (NTEC) emberi extraintestinális fertőzésekben (ExPEC, extraintestinal pathogen E. coli), főként húgyúti kórképekből kerültek izolálásra. Fő virulencia faktoraik a cytotoxikus necrotizáló faktorok (CNF 1 és CNF 2) és a cytolethal distending toxin. A cell-detaching E. coli (CDEC) törzsek gyermekkori hasmenést okoznak és főbb virulencia faktoraik a CNF 1 és a haemolysin. Az adherens invasiv E. coli törzsek (AIEC) 36 %-ban társulnak ileális lokalizációjú Crohn betegséggel. Ezek a baktériumok nagy affinitással kapcsolódnak a carcinoembryonic antigen related cell adhesion molecule 6 (CEACAM6)-hoz, amelynek expressziója az ileum területén Crohn betegeknél jelentősen fokozott. Az AIEC törzsek adherenciája (Afa/Dr adherencia mechanizmus) a CEACAM 6-hoz a tumor necrosis factor alfa és interferon-gamma termelés stimulációja révén fokozza a receptor expresszióját. A CEACAM 6 adherencia elősegíti továbbá az ileális mucosa kolonizációját és a következményes krónikus gyulladásos folyamat kialakulását. Az adherencia elindítja az AIEC törzsek invázióját az intestinális epithel sejtekbe. A Crohn betegségben szenvedők gyakran nem képesek kontrollálni a bakteriális infekciót és az inváziót a vesztületett immunrendszer intracelluláris felismerő fehérjéjének, a NOD 2 proteinnek hipomorf mutációi miatt (nucleotide-binding oligomerization domain containing 2, intracelluláris felismerő fehérjecs család tagja, a bakteriális lipopoliszaccharid, az LPS muramyl dipeptid részét ismeri fel, 16q21, 39 474 bp, 2 alternatív isoform, 1040 AA, 29 fehérje kapcsolat, 664 SNP, www.genecards.org). Ez az autophagia defektusához vezethet, és az

AIEC replikációra képes marad a sejtekben. A szaporodó baktériumok az intestinális epithel sejteken keresztül transzlokálódnak a lamina propriába. Itt a macrophag sejtekbe jutva késpedesek túlélni és ismételt kikerülésükkel a krónikus gyulladásos folyamatot fenntartani.

A táblázatban összefoglaljuk a pathogén coli törzsek főbb virulencia tényezőit

(Croxen MA, Finlay BB. Molecular mechanisms of *Escherichia coli* pathogenicity, Nat Rev Microbiol, 8, 26-38, 2010, Supplementary information, www.nature.com/reviews/micro alapján).

Adherencia faktorok

AAF	EAEC
Afa–Dr	DAEC
BFP	EPEC
CFs	ETEC
EtpA	ETEC
HCP	EHEC
Intimin	EPEC, EHEC (SGLT1 gátlás)
OmpA	NMEC (klasszikus komplement út gátlás)
P fimbriae	UPEC
Tia	ETEC
TibA	ETEC
1 típusú pilusok	UPEC, NMEC

Toxinok

CNF1	NMEC, UPEC	Invazivitás
CylA	ETEC	Pórus képző cytotoxin
EAST1	EAEC, EPEC, EHEC, ETEC	STa szerű toxin
EatA	ETEC	SPATE aktivitás, folyadék akkumuláció
HlyA	EHEC, UPEC	litikus toxin, sejthalál
LT	ETEC ciklikus CMP	indukció, ioncsere gátlás, antimikrobiális peptid gátlás
Pet	EAEC	SPATE aktivitás, exfoliáció
Pic	EAEC, EIEC, UPEC	SPATE és mucináz aktivitás
Sat	DAEC, UPEC	tight junction károsítás
ShET1	EAEC, EIEC	folyadék felhalmozódás
ST	ETEC	ciklikus GMP indukció, ioncsere károsítás
Stx	EHEC, EIEC	HUS, nucleolin felszíni lokalizáció, sejthalál

T3SS effektorok

Cif	EPEC, EHEC, EIEC	sejt ciklus blokk, apoptózis gátlás
EspB	EPEC, EHEC	effektorok transzlokációja, fagocitózis gátlás
EspF	EPEC, EHEC	mitokondrium károsodás, sejthalál, tight junction károsítás, fagocitózis gátlás, Na-H exchange protein gátlás (NHE3), aquaporin gátlás, sodium-glukóz transzporter 1 gátlás
TccP	EHEC, EPEC	N-WASP aktiválás (aktin átrendeződés)
EspG	EPEC, EHEC	mikrotubulus változás, aquaporin gátlás
IcsB	EIEC	VirG szekvesztráció, autophagia gátlás

IpaA	EIEC Invázió
IpaB	EIEC makrofág sejt halál, sejt ciklus blokk, fagoszómából való kiszabadulás
IpaC	EIEC Invázió, fagoszómából való kiszabadulás
IpaD	EIEC Escape from phagosomes
IpaH 7.8	EIEC fagoszómából való kiszabadulás
IpaH 9.8	EIEC immunválasz gátlása
IpgB1	EIEC invázió
IpgD	EIEC invázió, túlélés
Map	EPEC, EHEC csupaszítás, SGLT1 gátlás, filopodium képzés, mitokondrium károsítás
NleA	EPEC, EHEC protein forgalom gátlás, tight junction károsítás
OspB	EIEC immunválasz gátlás
OspE	EIEC, EPEC, EHEC epitel sejt leválás gátlása
OspF	EIEC immunválasz gátlás
OspG	EIEC immunválasz gátlás
Tir	EPEC, EHEC intimin receptor, csupaszítás, SGLT1 gátlás, N-WASP toborzás és alapzat kialakítás
VirA	EIEC invázió, disszemináció

Egyéb

Tok	NMEC, UPEC, EHEC, EPEC védelem a gazda védekező rendszerekkel szemben	
Dispersin	EAEC	védelem az AAF kollapszus ellen
O acetylation	NMEC	O antigen változékonyság
VirG	EIEC	N-WASP toborzás és disszemináció

Rövidítés jegyzék:

AAF, aggregative adherence fimbriae; Afa–Dr, afimbrial and fimbrial adhesins; BFP, bundle-forming pilus; CFs, colonization factors; Cif, cycle-inhibiting factor; DAEC, diffusely adherent *E. coli*; EAEC, enteroaggregative *E. coli*; EAST1, *E. coli* ST1; EHEC, enterohaemorrhagic *E. coli*; EIEC, enteroinvasive *E. coli*; EPEC, enteropathogenic *E. coli*; ETEC, enterotoxigenic *E. coli*; HCP, haemorrhagic coli pilus; HlyA, pore-forming haemolysin A; LT, heat-labile enterotoxin; Map, mitochondrial-associated protein; NHE3, Na⁺–H⁺ exchanger 3; NleA, non-LEE-encoded effector A (also known as EspI); NMEC, neonatal meningitis *E. coli*; N-WASP, neural Wiskott–Aldrich syndrome protein; OmpA, outer-membrane protein A; Pet, plasmid-encoded toxin; Sat, secreted autotransporter toxin; ShET1, *Shigella* enterotoxin 1; SPATE, serine protease autotransporters of the enterobacteriaceae; ST, heat-stable enterotoxin; Stx, Shiga toxin (also known as verocytotoxin); T3SS, type III secretion system; TccP, Tir cytoskeleton-coupling protein (EspFU); Tir, translocated intimin receptor; UPEC, uropathogenic *E. coli*.

A fontosabb virulencia faktorok génjeinek elhelyezkedése

Lokalizáció Elnevezés Inzerciós hely Virulencia faktorok a területen

EPEC

PAI (kromoszóma)	LEE	<i>selC</i>	T3SS, Tir, Map, EspB, EspF, EspG, EspH EspZ
---------------------	-----	-------------	--

Plasmid	EAF (pMAR2)		BFP
fág	pp2	<i>ybhC_ybhB</i>	espj, cif, nleH
fág	pp4	<i>tors_tort</i>	nleD, nleC, nleB, nleG
fág	PP6	<i>ompW</i>	NleF, NleH, NleA
PAI	IE2	<i>serX</i>	NleE, LifA-like
PAI	IE5	<i>ssrA</i>	EspG, EspC
PAI	IE6	<i>pheV</i>	NleE, NleB, EspL, LifA-like

EHEC

PAI	LEE	<i>selC</i>	T3SS, Tir, Map, EspB, EspF, EspG, EspH EspZ
Plasmid	pO157		EspP, toxinB, LifA/Efa, StcE, HlyA and EhxA
fág	Sp3/CP-933K	<i>ybhC_ybhB</i>	NleB, NleC, NleD, Cif
fág	Sp5/CP-933W	<i>wrbA</i>	Stx2
fág	Sp9/CP-933P	<i>yciE</i>	NleA (EspI), NleF, NleG, EspM, NleH, EspO
fág	Sp14/CP-933U	<i>serU</i>	TccP, EspJ
fág	Sp15/CP-933V	<i>yehV</i>	Stx1
PAI	SpLE3/O122	<i>pheV</i>	NleE, NleB1 and EspL2

ETEC

PAI	Tia	<i>selC</i>	Tia, TibA
Plasmid	pCoo (pCS1)		CFA/I, LT, STIb
Plasmid	pJY11		LT, STIa
Plasmid	pTRA1		pCoo és pJY11 mobilizáció

EIEC/Shigella

Plasmid	pINV		T3SS, IpaA, IpaB, IpaC, IpaD, IpaH, IcsABP, IpgB1, IpgB2, IpgD, OspF, OspB, VirA, SepA
PAI	SHI-1 (<i>she</i>)	<i>pheV</i>	Pic, ShET1 and SigA
Antivirulencia locus	Deléció (fekete lyuk)		cadBA és nadAB

EAEC

Plasmid	pAA		AAF, Pet and EAST1
PAI	<i>sh</i>	<i>pheV</i>	Pic, ShET1

DAEC

Plasmid	különféle elnevezések		AAF/Dr adhesinek (néhány kromoszomális)
---------	-----------------------	--	---

UPEC

PAI	PAI-CFT073-pheV	<i>pheV</i>	Hly, Pap, Sat, polisziálsav transzport (Kps) proteinek
PAI	PAI-CFT073-pheU	<i>pheU</i>	Pap2
PAI	PAI-CFT073-aspV	<i>aspV</i>	PicU, CdiA, TosA (exotoxin)
PAI	PAI-CFT073-serX	<i>serX</i>	IroNEDCB, MchBCDEF

NMEC

Fág	CUS-3	<i>argW</i>	O antigen modifikáció
PAI	RDI 4	<i>serX</i>	S fimbriae
PAI	RDI 16	<i>pheV</i>	K1 tok
PAI	RDI 21	<i>leuX</i>	P fimbriae, F17-like fimbriae, CNF1, Hyl
PAI	RDI 22	<i>yjiD_yjiE</i>	IbeA

Rövidítések:

argW, tRNA; *aspV*, tRNA; BFP, bundle-forming pilus; *cadBA*, lysine metabolismus és transport gének; CdiA, contact-dependent inhibitor A; CFA, colonization factor A; Cif, cycle-inhibiting factor; CNF1, cytotoxic necrotizing factor 1; DAEC, diffusely adherent *E. coli*; EAEC, enteroaggregative *E. coli*; EAF, EPEC adherence factor; EAST1, *E. coli* ST1; EHEC, enterohaemorrhagic *E. coli*; EhxA, enterohaemolysin A; EIEC, enteroinvasive *E. coli*; EPEC, enteropathogenic *E. coli*; ETEC, enterotoxigenic *E. coli*; HlyA, pore-forming haemolysin A; IE, insertion element; Kps, polysialic acid transport protein; LEE, locus of enterocyte effacement; *leuX*, tRNA; LT, heat-labile enterotoxin; Map, mitochondrial-associated protein; *nadAB*, NAD biosynthesis genes; NleH, non-LEE-encoded effector H; NMEC, neonatal meningitis *E. coli*; *ompW*, outer-membrane protein W gene; PAI, pathogenicity island; Pet, plasmid-encoded toxin; *pheV*, tRNA; Sat, secreted autotransporter toxin; *selC*, tRNA; SepA, serine protease A; *serX*, tRNA; ShET1, *Shigella* enterotoxin 1; *ssrA*, tmRNA; ST1b, heat-stable enterotoxin Ib; Stx, Shiga toxin (verocytotoxin); T3SS, type III secretion system; TccP, Tir cytoskeleton-coupling protein (EspFU); Tir, translocated intimin receptor; TosA, RTX family exoprotein A, adhéziót mediál ; UPEC, uropathogenic *E. coli*; *yehV*, transcriptional regulator MlrA gene.

Az *E. coli* törzsek fontosabb virulencia faktorok ismertetése

(Crohen MA, Finlay BB. Molecular mechanisms of *Escherichia coli* pathogenicity. Nat Rev Microbiol, 8, 26-38, 2010, *E. coli* virulencia faktorok genetikai jellemzői, a baktériumok virulencia faktorai az NCBI, Genecards, Uniprot, KEGG, [VFDB: Virulence factors of bacterial pathogens](http://www.mgc.ac.cn/VFs/main.htm), www.mgc.ac.cn/VFs/main.htm és WikiGenes adatbázisok alapján készültek)

A baktériumok betegség okozó képessége a virulencia faktorok jelenlététől függ. Funkcionális szempontból a virulencia faktorok a következőképpen oszthatók.

1. Adhezinek. A baktériumok felszínén elhelyezkedő struktúrák amelyek közvetítik a gazdasejtkezhöz való adherenciát.
2. Invazinok. A baktériumok felszínén lévő struktúrák, amelyek különböző mechanizmusokkal elindítják a baktériumok bejutását a gazdasejtbe.

3.Olyan virulencia faktorok, amelyek elősegítik a baktériumok intracellularis túlélését a gazdasejtben.

4.Antifagocita faktorok. Olyan, gyakran a baktérium sejtek felszínén elhelyezkedő struktúrák, amelyek a fagocitózist gátolják. Ilyenek a baktérium tokok, de ilyenek a gazdasejtbe injektált fagocitózist gátló virulencia faktorok is.

5.A gazdasejt apoptózisát befolyásoló faktorok. Egy részük gátolja, más részük elindítja az apoptózist.

6.Toxinok, amelyeket a baktériumok szekréciós rendszereikkel bejuttatnak a gazdasejtbe. A toxinok gazdasejtbe történő felvétele különféle mechanizmusokkal történik. A molekulák a sejtekre toxicus hatásúak

Adhéziós struktúrák, adherencia tényezők adhéziós mechanizmusok

DAEC, UPEC, EAEC adhéziós mechanizmusok

(Novicki B, Moulds J, Hull R, Hull S. A hemagglutinin of uropathogenic *Escherichia coli* recognizes the Dr blood group antigen. Immun Infect, 1988, 56, 1057-1060. Farfan MJ, Inman KG, Nataro JP. The major pilin subunit of the AAF/II fimbriae from enteroaggregative *Escherichia coli* mediates binding to extracellular matrix proteins. Infect Immun 2008, 76, 4378–4384, Servin AL. Pathogenesis of Afa/Dr diffusely adhering *Escherichia coli* Clin Microbiol Rev 2005, 18, 264–292, Ashkar AA, Mossman KL, Coombes BK, Gyles CL, Mackenzie R. FimH adhesin of type 1 fimbriae is a potent inducer of innate antimicrobial responses which requires TLR4 and type 1 interferon signalling. PLOS Pathogens 2008, 4, 15, www.plospathogens.org alapján).

A bakteriális sejtfelszíni struktúrák képesek az epithel sejtekhez (intestinális és nem intestinális) kötődni. Ilyen bakteriális komponensek lehetnek a fimbriák, vagy pilusok, a sejtfal specifikus nyúlványai. Egy fimbria átlagosan 7 nm átmérőjű, és akár 1 mikrométer hosszúságú is lehet. A felépítő fehérje alegységek száma mintegy 1000. A fimbriákat felépítő specifikus proteinek, adhezinek kapcsolódhatnak az eukaryota sejtfelszín bizonyos komponenseihez, gyakran szénhidrát struktúrákhoz. A fimbriák adhezinjai kötődnek a vörösvértestek felszínén lévő vércsoport antigének szénhidrát összetevőjéhez is, és hemagglutinációt okozó képességük miatt hemagglutinineknek is nevezik ezeket. Régebben különféle vércsoport antigéneket hordozó vörösvértesteket alkalmaztak hemagglutinációs tesztekben a bakteriális adhezinek/hemagglutininek azonosítására.

A P-fimbriák a P vércsoport antigének a-D-Gal(1-4)P-D-Gal (Gal galactose) gyökeihez, az S fimbriák a glycophorin A O-kötött sialyoligosaccharid csoportjához (alpha-sialyl-(2-3)-13-D galactose- tartalmú receptor molekulák) kapcsolódnak.

Néhány *E. coli* törzs M vércsoport antigén specifikus hemagglutináló aktivitást mutat. Más törzsek heterogén vércsoport antigénekkal kapcsolódnak. Ezeket korábban X hemagglutinineknek nevezték. Ezek közé tartozott az *E. coli* O75 törzs hemagglutinjája is (O75X), amelyről kiderült, hogy a Dr vércsoport antigénekhez kapcsolódik.

A fimbriák hemagglutináló aktivitásuk alapján három csoportba oszthatók.

Az első csoportba az emberi vörösvértestek mannose rezisztens hemagglutinációját előidéző fimbriák tartoznak, a P, az S és az M fimbriák. A második csoportba a tengerimalac vörösvérsejteket mannose szenzitív módon agglutináló fimbriák, így az I típusú fimbriák sorolhatók. A harmadik csoportba a hemagglutinációt nem okozó fimbriák, pl. az F1C fimbriák kategorizálhatók.

Az adhezinek lehetnek nem fimbriákban elhelyezkedő, afimbriális struktúrák is, amilyenek a következőkben részletezett Afa/DR adhezinek is.

Afa-afimbriális adhezinek. Az Afa gén cluster afimbriális adhezineket kódol, amelyek az uropathogen és diarrhoea asszociált *E. coli* törzsekben expresszálódnak. Az Afa adhezinek az Afa/DR adhezin család tagjai. A gén cluster egy 6,7 kb DNS darab, adhezineket és invazinokat kódol. A gén cluster AfaA transzkripcionális regulator, AfaB periplazmikus chaperon fehérje, AfaC horgony fehérje, AfaD invazin, AfaG vagy draP és AfaE1-8 vagy draE adhezin elemekből épül fel.

Dr adhezinek az uropathogen coli törzsekben található adhezinek. Különböző jelöléseik ismertek, mint O75X, Dr haemagglutinin, Dr adhezin. A Dr adhezinek képesek a Dr vércsoport antigént hordozó emberi vörösvérsejtek haemagglutinációját előidézni, a Dr negatív vörösvérsejteket azonban nem.

A vörösvértesteken két vércsoport antigén fehérje complement reguláló protein. Ilyen a complement receptor 1 (CR1, CD35: a Knops antigének, C3b/C4b receptor, a complement aktivációs receptor család tagja /RCA, receptor of complement activation), 1q32,145 638bp, 2039AA, 223663 Da, 11 fehérje kapcsolat. 15801 SNP) és a decay accelerating factor (DAF, CD55: Cromer antigének, www.genecards.org).

A Dr^a vércsoport antigén a Cromer-vércsoport komplex része (az elnevezés onnan ered, hogy Mrs. Cromer szérumban találták meg az egyik antigén ellen irányuló antitestet 1965-ben). A vércsoport rendszer génjei a DAF génterületén vannak. Maguk az antigének a DAF fehérje extracelluláris részén helyezkednek el (8 gyakori, 3 ritka előfordulású antigén változat). A DAF complement reguláló protein, amely az 1. kromoszóma 1q32 régiójában a complement aktivációt szabályozó gén cluster területén helyezkedik el. A régió 4 membránhoz kötött fehérjét kódol. Ezek a complement receptor 1 (CD35, CR1, CD: cluster of differentiation), CR2 (CD21, complement C3d receptor, Epstein-Barr vírus receptor, 1q32, 35 666 bp, 1033 AA, 112 916Da, 4 fehérje izoform, 12 fehérje kapcsolat, 494 SNP), membrán cofactor protein (CD46, MCP membrane cofactor protein, complement regulatory protein, a C3b és C4b szérumban faktor 1 által történő inaktiváció kofaktora, amely megvédi a sejteket a complement károsító hatásától, receptorként szolgál a Neisseria IV-s típusú pilusai, a Humán Herpes Vírus-6 és a Kanyaró vírus Edmonston törzse számára. Részt vesz továbbá a spermiumok és a petesejtek fúziójában a fertilizáció folyamata során. A gén locus mutációja társul hemolitikus urémiás szindróma előfordulásával. A protein kostimulációs T sejt faktor, a T-reg1 sejtek differenciálódása során. A Treg1 sejtek gátolják az immunválaszt IL10 szekréciójuk révén. E tulajdonságuk hozzájárul az autoimmun folyamatok kialakulásának megelőzéséhez. A virális és bakteriális patogének ezt a tulajdonságot használják ki az immunszuppresszió indukciójára, a CD 46-hoz történő kötődés révén. 1q32, 43 479bp, 392AA, 43 747 Da, 16 fehérje izoform, 25 fehérje kapcsolat, 561 SNP) és a DAF (CD55) (www.genecards.org). A DAF 55-70 kD protein (a glikoziláció szintje különböző), 381 aminosavból áll, 4 rövid, 60 aminosav méretű konszenzus ismétlődést (SCR short consensus repeat) tartalmaz. Nagy mennyiségű membrán asszociált DAF található a szájüreg és a gastrointestinalis mucosa, a vese tubulusok, az ureter, a húgyhólyag, a cervix, és a méh nyálkahártya epithel sejteinek felszínén. Fiziológiai körülmények között a DAF kapcsolatba lép a membránhoz kötött C3b és C4b-vel és megakadályozza a C2 és a B faktor kapcsolódását, így gátolva a complement kaskád amplifikációját. A membránhoz kötött DAF a membránhoz glikozil foszfatidil inozitol kapcsolattal rögzül.

A baktérium gén cluster 6,6 kb hosszú, öt proteint expresszál, a DraA, DraB, DraC, DraD, DraE (Dr vércsoport antigénekről elnevezve) géneket. Négy gén, az A, C, D, E expressziója

szükséges a mannóz rezisztens haemagglutináció kialakulásához. A Dr-II adhezín változat a pyelonephritogén EC7372 törzs egyik adhezínje és 17-20%-os azonosságot mutat az Afa/DR család egyéb tagjaival. 96%-ban azonos az NFA-I (non fimbrialis adhesin I) UTI (urinary tract infection) asszociált adhezinnel.

A Dr adhezineknek többféle specifikus receptora lehet, így a basal membrán IV-es típusú kollagén 7S domainje is. A IV-es típusú kollagénhez való kötődő képesség fontos a törzsek uropathogenitása szempontjából (Collagen type IV, COLIVA6, collagen alpha 6 type IV, a basal membránok fő strukturális komponense, a glomeruláris basal membrán szerzeti proteinje, hálózatot képez a lamininnel, proteoglikánokkal és az entactin/ nidogen fehérjével. A IV típusú kollagéneknek 6 izoformja ismert, alpha 1 (IV)-alpha 6 (IV), valamennyi tripla helix struktúrát képez két másik láncsal. Xq22, 295 948bp, 1691 AA, 163 807 Da, két fehérje izoform, 38 fehérje interakció, 1837 SNP, www.genecards.org).

F1845 adhezín egy fimbriális adhezín, a diarrhogen *E. coli* izolátumok diffúz sejt adherenciájában játszik szerepet. A daaA, daaB, daaC, daaD, daaE gének kódolják az adherenciában részt vevő öt polipeptidet. A gén egy 14, 3 kD szakaszon helyezkedik el és egyaránt lehet kromoszómális és plazmidon elhelyezkedő is, a különböző coli törzsek esetében.

A korábban leírtaknak megfelelően az Afa/ Dr és a fimbriális adhezinek specifikus kötőhelyei közé tartozik a DAF komplement reguláló fehérje. A komplement reguláló proteinek (CRP complement regulating proteins) a CD46 és a DAF (CD55) több mikroorganizmus, baktérium számára szolgálnak felszíni receptorként. Valamennyi uropathogén és diarrhoeae asszociált *E. coli* törzs által expresszál fimbriális F1845, afimbriális AfaE1 és AfaE3, valamint a Dr és a Dr-II adhezinek és képesek kötődni a DAF fehérjéhez. Az AfaE7 és AfaE8 adhezinek nem kötődnek a DAF-hoz. A 165 pozíciójú szerin leucinnal történő szubsztitúciója, a Dra-Drb allél polimorfizmus, felfüggeszti a DAF-hoz való kötődést.

A CEA-CAM sejt felszíni molekulák további receptorként szolgálnak az Afa/Dr adhezinek számára. Az Afa/Dr-I, F1845 és AfaE3 adhezinek kötődnek a CEA-CAM1, CEA és CEA-CAM6 sejt felszíni struktúrákhoz. A CEA-CAM1 kötődik tovább a *H. influenzae* (OMP5, outer membrane protein), a *M. catarrhalis* és bizonyos Salmonella spp-k, valamint a *N. gonorrhoeae* proteinjeihez is. A CEA-CAM molekulák az adhezios molekulák immunglobulin szupercsaládjába tartoznak. A család gén clustere a 19q13.2 területen helyezkedik el. A család valamennyi tagjának N terminális részén IgG variábilis régió-szerű domain található, majd ezt követően 0-6 konstans IgG-szerű domain van jelen. Jelenleg a család hét tagból áll. A CEA-CAM receptorok különféle epithelialis, endothelialis és haemopoetikus sejteken expresszálódnak. A CEA-CAM receptorok glikozilációjának mértéke sejt típustól és a differenciálódás mértékétől függően változik. A CEA-CAM1, CEA, CEA-CAM 6, 7 a colon epithel sejtek apicalis glikocalix területén lokalizált, és szerepet játszanak a colon veleszületett immunfunkciójában. A membránba inzertálódott CEA-CAM1 három konstans immunglobulin szerű domaint tartalmaz. Alternatív hasadás révén azonban 8 membrán izoformja létezik, különböző számú extracelluláris domainekkel, valamint vagy hosszú, vagy csonkolt citoplazmikus domain változatokkal.

A CEA-CAM-ok sejt-sejt adhezios molekulaként homofil sejtkapcsolatokat közvetítenek és részt vesznek a sejt proliferáció kontakt gátlásában konfluens sejthalmazban. Expressziójuk gátolt colon, máj és prostata tumorokban. A CEA-CAM 1 molekulák funkcionális ITIM (immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif) régióval rendelkeznek és a humán granulocytákban és epithel sejtekben képesek NFkB (nuclear factor kappa B, transzkripció)

faktor család) aktiváció révén előidézni további CEA-CAM1 expressziót, elősegítve ezzel a bakteriális adherencia további növekedését. Az NFkB aktiváció jelentős tényezője a CEA-CAM1-en keresztül történő hatékony bakteriális kolonizációnak. A baktérium a T lymphocytákban a CEA-CAM1 ITIM motívumok aktiválása révén képes gátolni az adaptív immunválasz kialakulását. A CEA expresszálódik az intestinalis M sejteken, az enterocytákon és a colon epithel sejteken, integrális komponense az apicalis glycolixnak. A CEA is homotipikus sejt-sejt adheziót elősegítő molekula. Nagy mennyiségben termelődik minden humán colon carcinomában, valamint gyakorta a szervezet egyéb helyein kialakuló carcinomákban. A CEA hasonlóan más GPI (glycosylphosphatidylinositol) horgonnyal a membránhoz rögzült proteinhez képes jelátviteli folyamatokat elindítani. Mikrobiális patogének kötődése a receptorhoz kis molekula tömegű GTP-ase enzimek, a rac1 (Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1) és a cdc42 (cell division control protein 42 homolog) aktivációját váltja ki és gátolja az SHP-1 (Src homology 2 domain-containing protein tyrosine-phosphatase 1) tirozin foszfátáz enzim aktivitását (Protein tyrosine phosphatase non-receptor type 6, SHP-1, a protein tirozin foszfátáz család tagja, számos jelátvivő folyamat szabályozói, résztvesznek a sejtnövekedésben, differenciálódásban, mitotikus ciklusban és onkogén transzformációban. N terminális részükön 2 tandem Src homolog (SH2) domaint tartalmaznak, amely közvetíti a foszfortirozin csoportokkal való kapcsolódást a szubsztrát fehérjéken. Az enzim eltávolítja a foszfor csoportokat a tirozin reziduumokról. 12p13, 14 849 bp, 595 AA, 67 581Da, 3 fehérje izoform, 203 fehérje kapcsolat, 237 SNP, www.genecards.org). A CEA-CAM6 két konstans IgG szerű domaint tartalmaz és a membránhoz szintén GPI horgonnyal rögzül. Hasonlóan a CEA-hoz, ez is a colonociták apicalis részén helyezkedik el és intracellularis szignál kiváltására képes. Megnövekszik a cSrc (src sarcoma rövidítése, non-receptor tirozin kináz családtag, protooncogén, orvosi-életteni Nobel díj Bishop JM és Varmus HE, 1989, a génje hasonlít a Rous sarcoma vírus v-src génjéhez, SRC1 / SCH Smidt-Ruppin A-2 viral oncogene homolog, avian. Non-receptor protein tirozin kináz, részt vesz a sejtproliferáció, migráció és transzformáció szabályozásában. 8 SRC kináz ismert/ Src, fyn, yes, lck, lyn, hck, fgr, blk, amelyek kapcsolódnak növekedési faktor és citokin receptorok, G protein kapcsolat receptorok és integrinek intracelluláris domainjeihez. SRC, 20q12 - q13, 61 366 bp, 536 AA, 59835 Da, 2 fehérje izoform, 532 fehérje kapcsolat, 918 SNP, www.genecards.org) és a p125/FAK (focal adhesion kinase) enzim caveolin 1 dependens tirozin foszforilációja. A CEA-CAM6-hoz való kötődés elősegítheti továbbá a baktériumok adhézióját az extracellularis mátrixhoz α V β 3 integrin közvetítéssel. A CEA és a CEA-CAM6 hatására az Afa/Dr DAEC törzsekkel történő kapcsolódás PKB (protein kinase B) - AKT (AK egértörzsből izolált transzformáló onkogen, v-akt, thymus lymphomát okoz) aktivációhoz vezet a sejtekben. Ennek hatására fokozódik a colon epithel sejtek túlélése. A CEA és a CEA-CAM6 kapcsolódás elősegítheti az Afa/Dr DAEC törzsek internalizációját az intracellularis aktin citoszkeleton átrendeződése nélkül. A folyamat lipid raftok közvetítése révén jön létre. Az uropathogen és az enterális pathogén coli törzsek is képesek behatolni, majd replikálódni az epithel sejtekben. Az Afa/Dr DAEC törzsek zipzárszerű mechanizmussal hatolnak be a sejtbe. Ez receptor mediált mechanizmus, amely elősegíti mikrofilamentumok citoszkeleton függő kialakulását és pseudopodiumok képződését. A folyamathoz receptor-ligand kapcsolat, majd receptor clustering, fokális adheziós kináz (FAK) aktiválódás, citoszkeletonális kis GTP molekulákat kötő fehérjék által előidézett átrendeződés szükséges. A Dr pozitív *E. coli* törzsek, az uropathogén FimH pozitív törzsek és az EIEC *coli* törzsek zipzár mechanizmusú internalizációja több tekintetben különbözik.

A FimH (1-es típusú pílusok adhesinje, mannóz tartalmú receptorokhoz kapcsolódik) pozitív *coli* törzsek lipid raft dependens internalizációs mechanizmussal lépnek a sejtbe makropinocytózisra jellemző módon, masszív sejtmembrán átrendeződés történik. Jelentős a proteinek tirozin foszforilációja, két rho GTP-ase családtag, a cdc42 és a rac1 aktivációja is létrejön. Az internalizáció F aktin függő folyamat.

Az LF82 1-es típusú pílus önmagában nem elég az EIEC *coli* törzsek internalizációjához, de a pílus mediálta adherencia elősegíti a membrán elongációját, ami makropinocytózis egyik kezdeti lépése.

Az Afa/Dr DAEC család adhezineji közül több invazin tulajdonságú fehérje. Ezek közé tartozik DraD invazin.

Az Afa/Dr DAEC törzsek is képesek zipzárszerű mechanizmussal belépni az epithel sejtekbe. Ebben mind Afa, mind Dr fehérjék szerepet játszanak. Az AfaD, a DraE, és D rendelkeznek invazív tulajdonságokkal. Ezek kötődnek a DAF-hoz és asszociálódnak az alfaVbétal integrinnel és elindítják az internalizációt. A DAEC törzsek sejtbe történő belépése azonban nem apicalisan, hanem bazolateralisan történik.

Az EAEC AggB proteinje és az AfaD egymással rokon invazin molekulák. Az Afa/ Dr adhezinek a DAF és a CEA molekulákhoz kötődve képesek a lipid raftok funkcióját megváltoztatni. Az internalizáció területén megnövekszik a receptor–ligand denzitás. Az adheráló baktériumok lipid raft asszociált molekulákat toboroznak, így gangliozid GM1-et, caveolin/Vip21-et (vesicular integral protein, caveolin 3, a caveolák plazmamembránjának komponense. A caveoláris fehérjék kapcsolatot kialakító proteinek, protein oligomerizációt alakítanak ki a membránban. Direkt kapcsolatba lépnek a G proteinek alpha alegységével és szabályozzák aktivitásukat. Irányítják továbbá a feszültség függő kálium csatornákat, a sarcolemma és a cardiomyocyták membránjának regenerációs folyamatát. Homoolomer formációt alkotnak. 3p25, 108007bp, 151 AA, 17259 Da, 44 fehérje kapcsolat, 319 SNP, www.genecards.org), PI3 kináz, foszfolipáz C gamma (PLC-1, az enzim kalcium függően katalizálja a foszfatidil inozitol 4,5 biszfoszfátból az inozitol 1,4,5,-triszfoszfát és diacilglicerol képződését. Szerepet játszik az aktin reorganizációban, a sejt migrációban, a két generált vegyület második messenger molekulaként működik növekedési faktorok és az immunrendszer jelátvivő útjában. A foszfolipázok béta, gamma, delta, epszilon, zeta, és eta altípusai ismertek. PLCG-1, 20q12-q13.1, 38762 bp, 1290 AA, 148 532 DA, 2 fehérje izoform, 382 fehérje kapcsolat, 583 SNP, www.genecards.org) cdc42 (cell division cycle) és MAPK (mitogen activated protein kinase) stimulációt váltanak ki. Megnyúlt pseudopodiumok, F aktin és villin átrendeződés (VIL1, villin 1, kalcium regulált aktin kötő fehérje család tagja, a kefeszegély citoskeleton része, az aktin filamentumok kötegelését és fedését végzi. Az *S. flexneri* / EIEC /fertőzések kapcsán az aktin metsző aktivitás növeli a baktériumok motilitását és szerepel a fertőzés disszeminációjában. 2q35, 34 204 bp, 827 AA, 92 695Da, 12 fehérje kapcsolat, 426 SNP, www.genecards.org) kefeszegély lézió következik be és végeredményben dinamikus mikrotubulus dependens internalizáció jön létre. A baktériumokat tartalmazó vakuolumokban a kórokozók jelentős mértékben nem szaporodnak, azonban akvirálnak olyan cellularis molekulákat, amelyek elősegítik a túlélésüket. A DAEC infekciók során a paracellularis permeabilitás is fokozódik, mert egyes tight junction proteinek, a Zo1 (zona occludens, TJP1, tight junction protein 1, az intercellularis tight junction fehérjéje a sejtek közötti jelátvitelben szereplő fehérje, homo és heterodimert képez a Zo2 és Zo3 fehérjékkel. Kapcsolódik az occludin, claudin, cingulin, és más fehérjékkel. 15p13, 256 927 bp, 1748 AA, 195 429 Da, 2 fehérje izoform, 123 kapcsolódó protein, 1463 SNP) és occludin (OCLN, integrális membránfehérje, a citokin indukált tight junction paracellularis permeabilitásának szabályozását irányító fehérje. 5q13.1, 65813 bp, 522 AA, 59 144 Da, 21 fehérje kapcsolat, 184 SNP) átrendeződnek (www.genecards.org).

Afa/Dr DAEC infekciók során bekövetkezik a kefeszegély károsodása is. A kefeszegéllyel társult intestinalis fehérjék, mint szukráz, izomaltáz, dipeptidil peptidáz IV, nátrium- glukóz cotransporter 1, fruktóz transporterek mennyisége és aktivitása jelentősen csökken.

Az Afa/Dr DAEC törzsek proinflammatorikus hatását megfigyelték in vitro intestinalis sejtkultúrákon. Ezek az adhezinek meggyorsítják a neutrofil granulocyták apoptozisát a procaspase 3 aktiválása révén. Az apoptotikus folyamat nem DAF, CEA-CAM1, vagy CEA kötődéssel volt kapcsolatos, hanem az adhezinek agglutinációs képességével. A DAEC törzsek PMNL (polymorphonuclear leukocytes) transzmigrációt indukáltak, fokozódott az epithel sejtek TNF alfa és IL-1béta szintézise. A citokinek növelték a DAF expresszióját, aminek következtében fokozódott a DAEC törzsek adherenciája az intestinális sejtekhez. Ez tovább növelte a gyulladásos folyamatot. A gyulladáskeltő és azt fenntartó circulus vitiosus alapján felvetődött a mechanizmus patogenetikai szerepe ulceratív colitisben. Fokozódik továbbá egy másik, gyulladásos folyamattal társult molekula, a MICA (MHC class I chain-like gene A, MHC / HLA class I- rokon gén A, stressz indukálta antigén, a bél epithel gamma/delta T sejtjei ismerik fel. *E. coli*, *M. tuberculosis*, CMV, Adenovírus 5 indukálja expresszióját. 6q21.33, 66026 bp, 383 AA, 42915 Da, 2 fehérje kapcsolat, 464 SNP, www.genecards.org) expressziója is, amely egy Maior Histocompatibilitási Complex (MHC) I. osztályú molekula homológ. Interakcióba lép a HLA B molekulákkal és kapcsolódik a gamma/delta T sejtek TCR (T cell receptor)-val a bélben. A fehérje expressziója emelkedik Crohn betegek colon biopsziás mintájában, és a protein részt vehet az arthropathia patomechanizmusában is.

A DAEC adhézió indukálta PMNL transzmigráció és apoptozis elősegíti a CD97 (DAF kötő, EGF családhoz tartozó 7 TM molekula, EGF: epidermal growth factor, 7 TM: 7 transzmembrán domain, a fehérje önkatalizált proteolízis során nagy extracelluláris alegységre és 7 TM transzmembrán alegységre hasad és a sejtfelületen, mint receptor ligand komplex helyezkedik el. Részt vesz a sejtadhaesiában, a leukocyták toborzásában, aktivációjában, migrációjában a CD55-hez való kapcsolódásban leukocytá aktiváció során. 19p13, 27323 bp, 835 AA, 91869 Da, 3 fehérje izoform, 3 protein kapcsolat, 409 SNP, www.genecards.org) közvetítette jelátvitel aktivációját. Fokozódik a CD97 expresszió a limfociták, makrofágok és leukociták felületén. Ez a molekula a DAF-hoz kötődik és feltehetőleg szerepet játszik az inflammatorikus sejtek enterocytákkal való kapcsolódásában és a gyulladásos folyamat fokozódásában a DAEC infekciókban. Ezek a molekuláris tényezők közreműködhetnek a gyulladásos bélbetegségek patomechanizmusában.

A monociták, makrofágok, dendritikus sejtek felületén jelenlévő DAF közreműködik az LPS megkötésében a multimer receptor komplexben, a CD14-vel (az MD-2 és TLR4 kooperációjával megköti az LPS-t és aktiválja a TLR4 jelátvivő utakat, amelynek következtében a dendritikus sejtek, monociták, makrofágok citokin termelése adheziós molekulák expressziója, kemokinek termelődése és gyulladásos válaszreakció indul el. GPI horgonnyal rögzül a membránhoz. 5q22-q32/5q31.1, 1974 bp, 375 AA, 40076 Da, 19 fehérje kapcsolat, 63 SNP), Toll- like receptor 4-vel (CD 284, Toll like receptor 4, a TLR család tagja, patogén felsimerésben, veleszületett immunapparátus aktiválásában részt vevő LPS receptor. 9q33.1, 13 309 bp, 839 AA, 95680 Da, 3 fehérje izoform, 62 fehérje kapcsolat, 4 alternatív splice mintázat, 4 exon, 289 SNP), LPS kötő fehérjével (LPS-binding protein LPB, az akut fázis immunológiai válasz során szintézise nő, kötődik a baktériumok külső sejtfelületének LPS-e lipid A részéhez, a bakteriális permeabilitást fokozó fehérjével /BPI együtt és kapcsolatba lépnek a sejtfelületi CD14-vel. Közös fehérje családot alkotnak a BPI-vel, a koleszterin észter transzfer proteinnel (CEPT) és foszfolipid transzfer proteinnel (PLTP) 20q11.23, 30907 bp, 481 AA, 53384 Da, 11 fehérje kapcsolat, 689 SNP, www.genecards.org) stb. együtt (Fiziológiai és orvosi Nobel díj 2011, **Bruce Beutler**). A baktériumok, ill. az LPS

kötődése a receptor komplexhez adaptor molekulákon, szerin/ treonin kinázokon keresztül számos jelút és transzkripció faktor pl. NFkB aktiválódásához vezet. Ezek a veleszületett immunapparátus inflammatorikus mediátorait, így a TNF alfa, IL-1, IL-12, stb. szekrécióját indítják el, amelyek szintén szerepet játszanak az inflammatorikus bélbetegséghez vezető patogenetikai folyamatban. A multimer LPS kötő receptor komplex további komponensei hsp70, hsp90 (hsp heat shock protein, chaperon fehérjék), kemokin (CXC) receptor 4 (CXCR4, CD185, 7 TM receptor családba tartozik, stromal cell-derived factor-1 receptora), myeloid differenciálódási faktor (MD myeloid differentiation) 2. Ezek a molekulák a baktérium- LPS- CD14- TLR 4 interakció helyére toborzódnak a lipid raftokban. Önmagában az LPS szignalizáció jelentősen kisebb aktivációt eredményez a TLR4-en keresztül, azonban a bakteriális infekció során egyéb TLR receptorok is aktiválódnak (TLR 1-11, a Toll- like receptorok, pathogen asszociált mintázatok és endogén veszélyszignál kapcsán generált ezekhez hasonló mintázatok felismerő membrán receptor struktúrák, a veleszületett immunválasz felsimerő egységei, elindítják az inflammatorikus választ citokinek, kemokinek, adheziós molekulák termelődését, és következményesen hozzájárulnak a specifikus immunválasz elindulásához), amelyek jóval nagyobb stressz aktivált protein kináz, c-jun N terminális kináz és MAPK aktivációt eredményeznek közösen az Afa/Dr adhezin szignalizációval és a CEA-CAM 1, 6 receptorok bevonódásával. Mind a CEA, mind a CEA-CAM 6 expressziója jelentősen megnő inflammatorikus colon betegségekben és a CEA-CAM 1 expressziója is stimulálódik proinflammatorikus citokinek, pl. TNF alfa hatására. A pathogén coli törzsek mind adheziós molekuláik, mind LPS-ük révén sokkal nagyobb mértékben növelik a CEA-CAM 1, CEA és CEA-CAM-6 expresszióját (in vitro colon T84 sejteken). Ezek alapján vetődött fel gyulladásos bélbetegségekben, colitis ulcerosában és Crohn betegségben mikrobiális patogének, közöttük egyes *E. coli* törzsek patogén szerepe, főként a mannóz rezisztens adhéziót mutató törzseké. Az NCBI adatbázisában több gyulladásos bélbetegséggel társult coli törzs genomjának szekvenciája szerepel.

EAEC adherencia faktorok

AAF: aggregatív adherence fimbriae, a Dr adheziós családhoz tartoznak. A vonatkozó gének: aafA, B, C, D, agg3A, B, C, D, aggA, B, C, D, R. Legalább négy allél variáns létezik (AAF/I, II, III és Hda). Mindegyik variáns csak a törzsek töredékében van jelen. Valamennyi EAEC törzs rendelkezik 60-65 MDa plazmiddal, amely az aaf/1 és 2, valamint alkalmanként enterotoxin EAST1-et és Pet-t kódol. Struktúráisan az AAF flexibilis, 2-3 nm átmérőjű fimbria, amely kötegeket is képes alkotni. Nincs homológia e között és a IV típusú EPEC Bfp (bundle forming pilus) fimbriális fehérje között. Az aafI gének két külön clusterben helyezkednek el a 60 Mda plazmidon, köztük található egy 9 kb DNS terület. Az 1-es génrégió kódolja a fimbriális struktúrát, a 2-es génrégió pedig a transzkripcionális aktivátort, az aggR-t. Az aaf2 gének szintén két különböző clusterben helyezkednek el. Az egyes régió az aafA, R és a chaperon aafD-t, a 2-es régió az aafC-t kódolja. A receptorok nem ismertek, az AAF/II kötődik a fibronectinhez. Az AAF-ek fimbriális extenziója pozitív töltéssel rendelkezik. A negatív töltésű lipopolisacchariddal (LPS) való kötődést a szekretált dispersin molekulák sejt felszíni kapcsolódása gátolja meg. Ez a mechanizmus segíti elő az EAEC törzsek diszperzióját a mucosális felszínen, gátolva az EAEC törzsek egymással történő kapcsolódását.

Dispersin, antiaggregation protein. A vonatkozó gének: AAP, AspU, AAT A, B, C, D, P. (AAP antiaggregation protein, aspU EAEC secreted protein U, AAT anti-aggregation protein

transporter). A fehérjét kódoló gén az AAP, amely a közvetlenül mögötte (downstream) elhelyezkedő AggR (fimbriális gén regulator) transzkripcionális aktivátor kontrollja alatt áll. A dispersin ABC transzporter komplex működése révén kerül a baktérium sejt felszínére. A transzportert kódoló gén cluster tagjainak jelölése AAT P, A, B, C, D. A dispersin fehérje szignál szekvenciát tartalmaz és az extracelluláris miliőbe szekretálódik, és nem kovalens kötés révén tapad a baktérium sejt felszínére. Elősegíti az EAEC törzsek dispersióját az intestinalis mucosa felszínén, lehetővé teszi új infekzív fókuszok kialakulását és megkönnyíti a baktériumok hatékony colonizációját.

A dispersin a baktériumok felszínén az immunsejtek számára jól hozzáférhetően helyezkedik el, ezért a kórokozó elleni vakcina kialakításában is szerepel célpontként.

A közelmúltban EAEC törzsekben azonosítottak galaktóz specifikus fimbriális, 18 kD-os, más adhezinekkal aminosav szekvencia azonosságot nem mutató, mono-, di- és tetramer kapcsolódású adhezint (Grover V, Ghosh S, Chakraborti A, Majumdar S, Ganguly NK. Galactose-specific fimbrial adhesin of enteroaggregative *Escherichia coli*: a possible aggregative factor. *Current Microbiol* 2007, 54, 175–179).

ETEC adherencia

Adhezív fimbriák: vonatkozó gének *cfaI*, *cofA*, *cooA*, *cs3*, *cs5*, *csbA*, *cseA*, *csnA*, *cssA*, *csvA*, *cswA*. Ezeket colonizációs faktoroknak (CF colonization factor), colonizációs faktor antigéneknek (CFA colonization factor antigen), coli surface antigéneknek (CSA coli surface antigen) illetve putatív colonizációs faktoroknak (PCF putative colonization factor) nevezik. A colonizációs faktorokat struktúrájuk alapján fimbriákra és fibrillumokra osztják. A fimbriális CF-k rigid filamentozus, rúdhoz hasonló struktúrák, a fibrilláris CF-k vékonyabbak, flexibilisek, kevesebb alegységük van. Funkcionális szempontból adhezinek, receptoraik glikolipidek, glikoproteinek oligoszaccharid komponensei.

Az ETEC törzsek gazdaspecifitását a colonizációs faktorok közvetítik. A humán ETEC törzsekben 21 különböző colonizációs faktort azonosítottak. Az emberi ETEC törzsek 75%-a expresszál vagy CFA/I, CFA/II, vagy CFA/IV-t. Az ETEC törzsek többféle plazmidot hordoznak. A CF colonizációs faktorokat kódoló gének plazmidokon találhatók

UPEC adherencia

1-es típusú fimbriák: vonatkozó gének *fimA*, B, C, D, E, F, G, H, I (*fim* fimbrial proteins). Úgynevezett mannóz érzékeny (MSHA mannóz sensitiv hemmagglutination) fimbriák. A vörösvérsejtek hemmagglutinációja mannóz jelenlétében meggátlődik. Az 1-es típusú fimbriákat kódoló gének nemcsak az UPEC törzsekben, hanem szinte valamennyi *E coli* törzsben jelen vannak. Ezek a fimbriák virulencia faktorként csak a húgyúti infekciók patogenezisében szerepelnek. Az 1-es típusú fimbriák expressziója fázisfüggően változékony, a szabályozás transzkripcionális szinten invertibilis elemek működése révén valósul meg. Az 1-es típusú fimbriák operonja a következőképpen épül fel: a *fimB* és E rekombinázo, ezt követi az invertibilis génszakasz. A *fimA* a pilusok proteinjét kódolja, a *fimC* chaperonként működik, az utóbbi kettő közötti génterület a *fimI*, amelynek funkciója nem ismert. A *fimD* ajtónálló funkciójú, a *fimF*, G a fimbriák csúcsán lévő proteinek kódolja, a *fimA* szintén, ehhez is kötött az adheziós funkció.

A *fimA* struktúrprotein génjének sigma70 promotere 314 bp-val előbb, az invertibilis elem területén helyezkedik el. A promoter mindkét oldalán 9 bázispár hosszú, fordított DNS ismétlődés helyezkedik el.

A leucin responsive fehérje (LRP), az integration host factor (IHF) és a histon-like protein H-NS (heat-stable nucleoid-structuring protein) kötődik az invertibilis elem körüli DNS szekvenciákhoz és magához az elemhez. A kötődés gátolja az invertibilis elemmel szomszédos rekombináza aktivitású fimB, és E működését.

Az 1-es típusú fimbriák alapvető szerepet töltenek be a húgyhólyag epithel sejtejeinek colonizációjában. A fimbriák hegyén elhelyezkedő fimH a receptorral kapcsolódó adhezin fehérje, ez kötődik a mannóz tartalmú glikoprotein receptorokhoz, az epithel sejtek felszínén lévő uroplakin molekulákhoz. A kapcsolódást követi az uroepithel sejtekbe történő invázió.

F1C fimbria: vonatkozó gének focA, C, D, F, G, H, I. Az F1C (foc fimbriae of *Escherichia coli*). Hemagglutinációt nem okozó adherencia faktor. A húgyúti rendszer gyulladását okozó UPEC *E. coli* törzsek 14%-a, a faecalis coli izolátumok 7%-a expresszálja. Genetikailag homológ az S fimbriákkal, de a receptor specifitásuk különbözik. Az F1C fimbriális komplex fő alegysége a 16 kD-s FocA fehérje, a minor alegységek a FocF (17 kD), FocG (15 kD) és FocA (30 kD). Glikolipidek, a sialoGM1, 2, Gal NAC béta1-4 Gal béta (galaktóz, N-acetil glukozamin) szekvenciához kötődik nagy affinitással. Járulékos, alacsony affinitású kötőhelyei a Glc NAC béta 1-3 Gal béta, Gal béta 1-4 Glc a glikolipidek felszínén.

P fimbriák: a vonatkozó gének papA2, papB, papB2, papC, papC2, papD, papD2, papE, papE2, papF, papF2, papG, papG2, papH, papH2, papI, papI2, papJ, papJ2, papK, papK2.

A Pap (pyelonephritis-associated pilus) pilusok környezeti és nutricionális tényezők által regulált folyamat során expresszálódnak metiláció függő mechanizmussal. A pap operon működése típusos példája a pilusok felépülését irányító folyamatnak. A PapI, PapB, PapC regulátorok. A Pap C a külső membránban pórust képez, a PapD alegység és a hozzá kapcsolódott fehérjék transzlokációját elősegítve a külső membránba. A PapD periplazmikus chaperon, IgG szerű domainje szükséges a pilus alegységek citoplazma membránból a külső membránba való transzportjához. A PapK és F adaptorok és iniciátorok, a PapE a fimbria hegyének alkotó proteinje, a PapG adhezin.

A papA a fő szerkezeti alegység, 6,8 nm vastag helikális pálcává épül fel. A külső membránban a papH révén horgonyzódik le. A papH a pálca terminátor proteinje. A pilus pálca distalis végén egy 2 nm-s lineáris csúcsi fibrillum található, mely PapE fehérjéből áll. Ezt a szerkezetet a PapA pálcához a PapK adaptor fehérje köti. A PapE a csúcsi fibrillumokhoz a PapG és a PapF adaptor proteinek keresztül kapcsolódik. A PapG tartalmazza a receptort kötő domaint. A PapG bináris komplexként kötődik a Gbo4 receptorhoz (globoseries of glycolipids). A kötődés az alfa-D-galactopyranosil-(1-4)-béta-D-galactopyranoside gyökön történik, amely számos glikolipidben megtalálható a felső húgyúti traktusban és az erythrocytákon. A három PapG adhezin variáns a PapG-G-I, G-II és G-III, három különböző, de rokon szerkezetű gal-alfa (1,4) gal receptort ismer fel. A PapG kötődés a glikolipid receptorokhoz mind a baktériumokban, mind az uroepithel sejtekben specifikus változásokat indukál, ami elősegíti a baktérium virulenciáját. A baktérium sejtben aktiválódik a vas felvételi rendszer, a gazdasejtekben elindul a glikolipid receptorokról a ceramid intracellularis felszabadulása. Ez második jelátvivőként aktiválja a ceramiddal aktiválódó serin-treonin protein kinázok és foszfatázok közvetítésével az uroepithel sejtek citokin termelését, pl. TNF alfa.

S fimbriák: az sfa (S fimbrial adhesin) operon kódolja a rendszer 9 génjét. Az sfaA, B, C, D, E, F, G, H, S géneket. Az sfaC és B regulátorok, az sfaA fő alegység, az sfaG, H, S minor alegységek, az sfaD, E, F a transzportot és a szerkezeti összeépülést irányítják. Az adhezin funkció az sfaG-hez S-hez és H-hoz kötött.

Az *sfaS* alegység az *S* pílus csúcsán helyezkedik el és ez közvetíti a baktérium összekapcsolódását a szíálsav maradékot tartalmazó receptorokkal.

Az *S* fimbriák az uroplakin 3 membrán protein szíálsav maradékához kapcsolódnak.

NMEC adherencia

S fimbriák: vonatkozó gén *sfaA*. Az adherenciában szerepet játszó fimbriák egy fő alegységből (*SfaA*) és minor alegységekből (*SfaG*, *S*, *H*) épülnek fel. Az *SfaS* az *S* fimbriák csúcsi részén lokalizált. Az *S* fimbriákon két kötő domaint azonosítottak. A *SfaS* adhezín a BMEC (brain microvascular endothelial cell) / PNEC (pulmonary neuroendocrine cells) szialoglikoproteinhez, és a BMEC szulfatált glikolipidhez kapcsolódik. Az *S* fimbriák kötődnek a fibronectinhez is. A fibronectin (FN1) solubilis, dimer plazmában jelenlévő glikoprotein, valamint dimer és multimer formában az extracellularis matrixban és a sejtek felszínén jelenlévő sejtheadhéziós fehérje. Szerepet játszik a védekező mechanizmusokban, a véralvadásban, sebgyógyulásban, metastasis keletkezésben és az embriogenezisben. Számos fehérjével illetve egyéb molekulával lép kapcsolatba, pl. kollagén, fibrin, aktin, DNS, heparin. Sejtfelszíni kötőhelyei egyes integrinek. 2q34, 75733 bp, 2386 AA, 262625 Da, 15 fehérje izoform, 178 protein kapcsolat, 1202 SNP (www.genecards.org).

EHEC adherencia

Ecp: *E. coli* common pilus, az Ecp 21 kD pilin alegységekből (*EspA*) épül fel, píluson lévő adherencia faktor, ami alapvető az *E. coli* O157 emberi törzsek virulenciájában. A faktor azonban megtalálható kommenzális *E. coli* törzsekben is, és ennek alapján úgy gondolják, hogy a patogén *E. coli* törzsek mimikriként használják. A kommenzális *E. coli* törzsekhez való hasonlóság ökológiai előnyt biztosíthat a gazda kolonizációjában és az immunrendszer egyes hatásainak elkerülésében. Kódoló gének *ecpA*, *B*, *C*, *D*, *E*, *R*

Efa1/Lifa: EHEC factor for adherence/ Lymphocyte inhibitory factor, adhezinként működik a non O157: H7 EHEC törzsekben és funkcionális szempontból gátolja a limfocita aktivációt. Kódoló gén: *efa1*, 14672-24343 bp között helyezkedik el.

Intimin: 934 AA (amino acid), 94kD, a LEE locusban kódolt külső membrán fehérje, az N terminális horgony rész rögzíti a proteint az EHEC törzsek külső membránjában és a génszekvencia általában nem nagyon változó. A C terminális intimin rész nyúlik ki a baktérium felszínéről és kötődik a TIR receptorhoz. A C terminális rész szekvenciáját tekintve igen változékony, amely szerepet játszik a szöveti tropizmus kialakításában. A C terminális szekvencia variációk alapján legalább 9 intimin altípust írtak le, alfától kezdve jelölték őket. Az intimin C terminális része három tandem IgG szerű domaint, majd ezt követően egy C típusú lectin domaint tartalmaz, ezen helyezkedik el a TIR kötőhely. Az intimint kódoló gén az *eae* (enterocyte attachment and effacing) vagy *eaeA*. Az intimin járulékos receptora a béta 1 integrin és a nucleolin.

Tir: transzlokálódott intimin receptor, TTSS apparátus transzlokálódott proteinje, génje a *tir*, ami a Z5113 és a Z5111 génrészletek között helyezkedik el az LEE patogenitási sziget TTSS clusterében. Az EHEC és EPEC törzsek Tir fehérjéjének funkciója különbözik. Gazdasejt membránjában kialakuló protein komplex az EPEC törzsekben a Tir tirozin foszforilációja után az NCK (non-catalytic region of tyrosin kinase adaptor protein 1,2) adaptor proteinnel kapcsolódik, amely azután az NWASP/ ARP2,3 proteineken keresztül vezet az aktin

citoszkeleton modifikációjához. Az EHEC törzsekben az intimin Tir-hez és nucleolinhoz kapcsolódik a gazdasejt membránjában. A Tir itt nem foszforilálódik és nem NCK adaptor proteinen, hanem inzulin receptor tirozin kináz szubsztrát fehérjén, BAIAP2L1, IRSp53 és TCCP/EspFu (Tir cytoskeleton coupling protein)-en keresztül kapcsolódik az NWASP/ARP2,3 fehérje komplexhez és indítja el az aktin citoszkeleton átrendeződést.

Az EPEC és EHEC törzsek Tir domainjének szerkezete különböző, a két törzs esetében a homológia 44%-os.

EPEC adherencia

BFP: Bundle forming pili. A rendszer génjei a bfpA, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, P, Q.

IV-es típusú pilus rendszer, a baktérium-gazdasejt adherenciában játszik szerepet. A bfp géncluster az EAF (EPEC adherence factor) plazmidon helyezkedik el. Az EAF plazmid per locust tartalmaz (plasmid encoded regulator), amelynek produktuma szabályozza mind a BFP operont, mind az LEE patogenicitási sziget génjeit, az utóbbit a LER (LEE encoded regulator) szabályozásával.

A IV-s típusú, B osztályú fimbriák jelen vannak az ETEC, a *Salmonella typhi* és a *Vibrio cholerae* törzsekben is.

A BFP géncluster számos fehérjét kódol (A-Q), közöttük bundlint- BFPA, secretint-BFPB, NTP kötő fehérjéket-BFPD, F, pilin szerű proteineket-BFPI, J, K, prepilin peptidaset-BFPP, transzglukozilázt-BFPH stb.

A pilusok szerepet játszanak az adherenciában és az autoaggregációs fenotípus kialakulásában. Receptoraik oligoszaccharidok, pl. N-acetil-glukózamin.

Intimin: az EPEC törzsek intimin proteinje 94 kD-os külső membrán fehérje, az LEE patogenicitási szigeten belül az eae génterületen kódolódik. Az intimin fehérje szekvenciája kis különbségeket mutat az EPEC törzseken belül, amelynek alapján 9 intimin altípust különböztetnek meg, és ezeket görög betűkkel jelölik. Az EPEC törzsek gazdasejtekhez történő kapcsolódása esetén az intimin-Tir kötődést a Tir 474. pozíciójú tirozinjának foszforilációja követi. A receptorhoz ezután kötődik az NCK adaptor és az NWASP/ARP2,3 fehérje komplex, ami elindítja az aktin nucleációt. A Tir transzmembrán 1-es domainjének N terminális végéhez alfa aktinin és tallin is kapcsolódik. A citoszketalis proteinek és az aktin polimerizációja az A/E léziókra- jellemző eltérés a szoros bakteriális kontaktus létrejöttkor. Alternatív intimin kötőhelyek az enterociták felszínén a β 1 integrin és a nucleolin.

Lymphostatin/LifA/Efa1 (lymphocyte inhibitory factor A/EHEC factor for adherence-1): toxin és adherencia faktor, nagyméretű, 385 kD molekula tömegű fehérje, ami az LEE patogén szigeten kívül kódolódik. Az EPEC törzseken kívül az EHEC törzsekben is jelen van. A fehérje részt vesz a baktériumok adherenciájában, és gátolja számos limfokin pl. az IL-2 (interleukin), IL-4 (pleiotrop, aktivált T sejtek által termelt citokin, a Th2 válasz szabályozója, részt vesz a B sejt aktivációban, az immunglobulin termelés irányításában. Az IL4/IL12 arány fontos szabályozója a Th1 és a Th2 T sejt differenciálódásnak, IL12 túlsúly esetén Th1, IL4 túlsúly esetén Th2 irányú immunválasz indul el. IL4: 5q31.1, 8996 bp, 153AA, 17492 Da, 63 fehérje kapcsolat, 227 SNP, www.genecards.org), és az IFN gamma (interferon) transzkripcióját és a limfociták proliferációját.

ETEC adherencia

TibA fehérje (enterotoxigenic invasion locus B): az ETEC törzsek (O78:H11 H10407) kromoszomálisan kódolt non organellum adhézios virulecia faktora. Külső membrán fehérje. Az ileocecalis és colon enterocitákhoz történő adherenciában és invázióban játszik szerepet, 988 AA-ból álló autotransporter. Növeli a biofilm képződést és a TibA-TibA interakció révén a baktériumok aggregációját. A vonatkozó génnek két lokuszban, a tia (enterotoxigenic invasion locus A) és a tib (enterotoxigenic invasion locus B) területeken helyezkednek el. Négy gén, a tibA, B, C, és D szükséges a TibA fehérje termeléséhez.

A TibA fehérje expressziója összefüggést mutat az ETEC törzsekben a plazmidon kódolt fimbriális adhezin CFA/I fehérjével.

A protein homológiát mutat az AIDA-I fehérjével is.

A TibC a TibA glikozilációját irányítja. Korábban kérdéses volt, hogy a bakteriális fehérjék esetén történik-e glikoziláció? A TibA volt az első E. coli-ban felismert glikoprotein. A glikoziláció gátlása megszünteti a TibA adherenciát és inváziót irányító képességét. A jelenlegi elképzelések szerint az ETEC fertőzések során észlelhető vizes hasmenés enterotoxinok hatására jön létre. Jelenleg úgy gondolják, hogy a TibA által létrehozott szoros kontaktus a baktérium és a gazdasejtek között lehetővé teszi a toxin effektív bejuttatását a sejtekbe.

Invazivitás I

(Elsinghorst EA, Kopecko DJ. Molecular Cloning of Epithelial Cell Invasion Determinants from Enterotoxigenic Escherichia coli. Infect Immun 1992, 60, 2409-2417)

Intracellular spread gene A (IcsA, vagy VirG: virulencia): aktin alapú motilitási faktor, az intracellularis terjedésben szerepel. Az IcsA 1102 AA-ból álló autotransporter, a virG gén kódolja, több plazmidon is jelen van (pWR100, pMYSH6000, pINV_F6_M1382, pCP301). A *Shigella flexneri* és a EIEC törzsek intracelluláris terjedését segítő virulencia faktor. Elősegíti a filamentosus actin poláris depozícióját és a kórokozó actin mediálta motilitását. Az emlős sejtekben elidítja az autophagiát az APG5L proteinhez kötődve (autophagy protein 5 like, 275 AA, a FADD- fas-associated protein with death domain proteinhez kötődve autophagiát és apoptozist indukál. Az APG12-vel kapcsolódva membrán lefűződéseket, autophagosomákat alakít ki). Az IcsB-vel interakcióba lépve az autophagia védekező rendszeréből való szabadulást is irányítja. ATP kötő, gyenge ATP-ase aktivitású. Komplexbe lép az ARP3/3-al és az NWASP (neural Wiskott-Aldrich syndrome protein) fehérjével és elindítja az actin molekulák összegyűlését. A vinculin (profilinnal, cofilinnal, Cdc42-vel) is kapcsolódik, ami az actin molekulák toborzásában tölt be lényeges szerepet. A vinculin (VCL) citoskeletális fehérje, részt vesz a sejt-sejt és sejt- mátrix junctio kialakításában. Az F- aktin membránhoz való rögzülését és a sejt felszíni E-cadherin expresszióját irányítja. Szerepet játszik a sejt morfológia és sejtmozgás alakulásában. A vinculin és az alpha catenin funkcionálisan rokonságban állnak egymással. 10q22.2, 122047 bp, 1134 AA, 123799 Da, 3 fehérje izoform, 193 fehérje kapcsolat, 1393 SNP (www.genecards.org).

A protein transzportja SecA függő. A belső membránon való áthaladáskor a signal peptid lehasad, a fehérje a periplazmikus térbe irányítódik. A C-terminális translocator domain (béta domain) a külső membránba inzertálódik, béta hordó strukturát képezve hidrofil pórust alakít ki, amelyen át a passenger domain (alpha domain) a baktérium sejt felszínére kerül. Itt az extracelluláris rész lehasad a IcsP (intracellular spread protease vagy SopA) enzim hatására és a fragmens az extracelluláris térbe jut. A hasadás az IcsA polarizált eloszlásában alapvető. Az IcsA polarizált, gradienst alkotó elhelyezkedése actin átványzat felépüléséhez

vezet. A kialakult actin farkok segíti a kórokozók intracelluláris mozgását, és hozzájárul a baktériumok intercelluláris terjedéshez, valamint a membránok áttöréséhez.

A fehérje három domainból épül fel, az N terminális szignál szekvenciát tartalmazó, a középső alfa részből, mely glicin gazdag ismétlődéseket és N-WASP kötőhelyet tartalmaz, és egy C terminális domainből, amely a membránban való lehorgonyzódást biztosítja és autotranszporterként is működik. A középső, alfa domain a baktérium sejt felszínén exponálódik. Az N-WASP kötődése mellett még több protein pl. Arp2/3 (actin related protein) komplex, prophyllin, kapcsolódása vezet az F-aktin molekulák gyülekezéséhez és az aktin polimerizációhoz, amely a baktériumok körül kialakuló aktin farkok felépüléséhez szükséges. Az Arp 2/3 komplex az evolúció során konzervatívan megőrződött hét polipeptidet tartalmazó struktúra és térszerkezete hasonlít a konvencionális aktinhoz, innen származik az elnevezése is. Az Arp 2/3 komplex alapvető funkciója az aktin átrendeződésben, közvetíti a phylopodiumok és lamellopodiumok kialakulását, valamint résztvevője a mikrobiális aktin farkok létrejöttének. Az komplex biokémiai aktivitása vezet az aktin szálak mintegy 70 fokos szögben történő kereszt-kötéséhez, valamint az aktin mag képződéséhez. Az aktin nukleáció részben az Arp2/3 komplex, részben a WASP protein család, részben a filamentozus aktin hatására alakul ki.

Az N-WASP mutációja Wiskott-Aldrich syndromát okoz (veleszületett, elsősorban a sejtes immunitás zavarával, ekcémával, thrombocytopeniával járó tünetegyüttes, amelyet visszatérő - Gram- negatív bakteriális, gombás és vírusos - fertőzések jellemeznek. A betegség nemhez kötött öröklődik; fiúkban jelentkezik. Általában már a születést követő hónapokban jelentkezik. Tünetei csecsemőkori véres hasmenés és elhúzódó vérzések (a vérlemezke-hiány miatt), visszatérő fertőzések, és ekcéma. Az IcsA C terminális domainje autotranszporterként funkcionál. Az autotranszporterek V-os típusú szekréciós rendszerek, amelyek úgy működnek, hogy az N terminális vezető peptid átjuttatja a fehérjét a belső membránra, a C terminális domain pórust képez a külső membránban, amelyen azután áthalad az ún. utas (passanger) domain és kijut a baktérium felszínére.

A felszínre jutott autotranszporterek különféle módon processzálódnak. Egyrészt a sejt felszínre jutás után lehasad és az extracelluláris milióba kerülnek (EspP). Más autotranszporterek esetén a lehasadást követően a passanger domain a baktérium sejt felszínén marad, a béta domáinokhoz nem kovalens kötések révén rögzülve (pertactin, AIDA-I, Ag43). Más passanger domáinok esetében nem történik hasadás és membránhoz kötött állapotban maradnak (Hia, *Haemophilus influenzae* adhesin). A passanger domáinok lehasadását a sejt felszínen végezhetik membrán kötött proteázok, de történhet autoproteolitikusan is. Az IgA1 (*Neisseria gonorrhoeae* immunoglobulin A1 protease), a Hap (*Haemophilus influenzae* autotransporter protein), az App (adhesion and penetration protein, *Neisseria meningitidis* fehérje), illetve az AIDA autoproteolitikusan hasad (részletek az autotranszportereknél), az IcsA (VirG) nem tartalmaz proteáz motívumot, az IcsP (vagy SopA, *S. flexneri* outer membrane protease, OmpT homológ fehérje) membrán proteáz működése révén hasad. A periplazmikus és a külső membrán fehérjék degradációját végző enzimikus mechanizmusok nem teljesen ismertek. A periplazmikus enzimek közül a DegP, Q (Deg, degradation, multifunkcionális proteáz és chaperone, Gram+ és Gram- baktériumokban jelen lévő család, degradálja a misfolded és aggregált proteineket, másnéven HtrA (heat shock regulated protein A vagy protease Do) és a külső membrán protease OmpT vesznek részt ebben a folyamatban. A külső membránra való áthaladást végző energia transzport sem tisztázott minden részletében. A periplazmikus térben nincs jelen sem ATP, sem GTP, és nem sikerült proton hajtóerőt sem megfigyelni. Jelen vannak azonban az autotranszporter családok egy részében P-loop nukleotid motívumok. Nem sikerült azonban az ezekhez kötődő nukleotidokat

megismerni. Ellentmondásos a protein foldingból eredő energia transzporthoz történő felhasználásának szerepe is.

Vas felvételi rendszerek

(Crosa JH, Mey AR, Payne SM. eds. Iron transport in bacteria. ASM Press, American Society of Microbiology, Washington DC, USA, 2004, Crowley DE, Wang YC, Reid CPP, Szaniszló PJ. Mechanisms of iron acquisition from siderophores by microorganisms and plants. Plant and Soil, 1991, 130, 179-198, Neilands JB, Siderophores: Structure and function of microbial iron transport compounds J Biol Chem, 1995, 270, 45, 26723-26726, Carniel E. The *Yersinia* high-pathogenicity island: an iron-uptake island. Microbes and Infection, 3, 2001, 561-569, Stork M, Di Lorenzo M, Mourin S, Osorio CR, Lemos ML, Crosa JH. Two *tonB* systems function in iron transport in *Vibrio anguillarum*, but only one is essential for virulence. Infect Immun 2004, 72, 7326-7329).

A vas transzportban részt vevő számos fehérje közül több virulencia tényezőként szerepel a patogén *coli* törzsekben.

A vas ionok alapvető fontosságúak valamennyi élőlény számára. Szükségesek az energiatermelő folyamatokhoz, a respirációhoz, a DNS szintézishez. Minden baktérium és gomba tartalmaz vas indukálta transzport géneket, amelyek között a siderophor receptorokat, a membrán transzport rendszereket, a siderophorok bioszintézisét és degradációját végző enzimrendszereket, valamint az ezeket reguláló fehérjéket kódoló gének szerepelnek.

A siderophorok kis molekula tömegű vegyületek, a baktériumok termelik és szekretálják őket. Ezek a struktúrák sequestrálják a vas tartalmú molekulákat, a ferritint (a ferritin FTH, ferritin heavy polipeptid 1, nehéz és könnyű láncokból álló 24 alegységből felépülő vasraktározó fehérje. Az alegységek összetétele szabályozza a szövetek vasszfűzését és vasleadását. A ferritin solubilis, non-toxicus állapotban tárolja a vas ionokat. A funkcionális forma 12 nm átmérőjű gömb, központi üreggel, amelyben az insolubilis vas deponálódik. 11q13, 7943 bp, 183 AA, 21226 Da, 42 fehérje interakció, 80 SNP) vagy a transzferrin (TF, monomer, szérumban vas transzport glikoprotein, a bélből valamint a hem degradáció helyéről a vasat ferri formában szállítja a reticuloendothelialis rendszerbe, a májba, és a proliferáló sejtekhez. Szerves anyagokat - polleneket és allergéneket - is képes megkötni a keringésben és részt venni az eltávolításukban. 3q22.1, 33051 bp, 698 AA, 77064 Da, 48 fehérje kapcsolat, 551 SNP, www.genecards.org), nagy aktivitással chelálva a vas molekulákat. Több mint 500 siderophort írtak le. A siderophorok a vassal hexadentát, vagy oktahedrális stabil komplexet képeznek.

Három fő siderophor típust ismertek meg, a hydroxamát, a catecholát és a kevert típust.

A hydroxamát típusúak a desferrioxaminok (De), a fuzarininek (C), az omnibactin, az aerobactin, a coprogén, a rhodotoulic sav, a ferri- chrom, a ferri- oxamin stb. A catecholatok közé tartozik az enterobactin, a bacillibactin, a vibrobactin stb.

Kevert típusú siderophor az azobactin, a pioverdin, a yersiniabactin stb.

A catecholát és a hydroxamát típusú siderophorok más receptor és transzport rendszereken kerülnek be a baktérium sejt citoplazmájába.

Az enterobactin catecholát típusú siderophor, szintéziséhez és transzport rendszeréhez mintegy 16 gén szükséges. Hét a siderophor termelésében, nyolc pedig a ferri- enterobactin transzport proteinek termelésében vesz részt. Valamennyi gén negatív regulátora a Fur (ferric uptake regulation) protein, egy vaskötő fehérje, ami gátolja a többi fehérje expresszióját.

A ferri- hydroxamát siderophorok transzportjában is több membrán és periplasmikus protein, a FluB, C, D (flu /fluorescence/ gene, újabban agn, antigén 43 kódoló gén) vesz részt. A

kódoló gének kromoszómális lokalizációjuk. A vas transzport porteinek génjei elhelyezkedhetnek plazmidokon is, pl. a pColV plazmidon található az aerobactin és transzport rendszerének gén clustere. Három további gén terméke a TonB, ExbB, és ExbD fehérje, amelyek *E. coli* cytoplasma membrán proteinek, amelyek a /membrán protonmotive force pmf/ proton energiát a TonB-hez kapcsolják. A TonB azután továbbítja az energiát nagy affinitású külső membrán transzport fehérjékhez. Az ExbD a TonB konformáció változását katalizálja az energia átvitel során. A fehérjék alapvető fontosságuk a ferri- enterobactin, a ferri- hydroxamát, a ferri- dicitrát és a B12 transzport rendszer működésében.

A vas transzportban résztvevő receptorok egy része a TonB (transport protein, T one) fehérjével kapcsolt, ún. TonB dependens receptor. Ez a fehérje a béta barrel fehérjék családjába tartozik, átveli a belső membránt és a periplasmikus teret, és a külső membránban kapcsolódik a siderophor receptorokhoz. A belső membránban az ExbB, és D stabilizáló fehérjékhez kötődik. A TonB az előzőekben említett módon közvetíti a belső membránon belül keletkező proton fluxus energiáját a külső membrán siderophor receptorai felé. A siderophorok és az általuk megkötött fémionok a porin csatornákon kedvezőtlen permeabilitási tulajdonságaik, vagy alacsony környezeti koncentrációjuk miatt nem tudnának keresztül jutni. TonB protein hiányában a siderophor receptorok ugyan képesek a szubsztrát molekulák megkötésére, de aktív transzport nem történik. Számos receptor/transporter képes a TonB-vel kapcsolódni, ilyenek a BtuB (cianocobalamin, B12 transzporter), CirA (cathecolat típusú ferri ion transzporter – iron, és vas regulált colicin 1 receptor, porin), FatA (plazmidon kódolt ferri- anguibactin mediált transport rendszer), FcuT, FecA (ferri citrate transport gene), FhuA, G (ferri hydroxamate uptake gene), FepA (ferrienterochelin és colicin B és D cognate receptor protein), FtpA (ferri-enterobactin receptor gene), HemR (Yersinia hem receptor gene), IrgA (iron regulated gene A), IutA (iron uptake), PfeA (*P. aeruginosa* ferri-enterobactin receptor), PupA (ferri-pseudobactin 358 receptor, *Pseudomonas putida* WCS358 törzs), Tbp1, 2 (transferrin-binding proteins 1, 2) vas transzporterek.

A siderophorok számára szolgáló membrán receptorok bakteriofágok és bakteriocinek kötőhelyeül is szolgálnak.

A baktériumok a környezetből a vasat több mechanizmussal képesek felvenni.

A vas transzport rendszereket a mikroorganizmusok közül az *E. coli* baktériumban tanulmányozták a legkiterjedtebben.

A coli törzsekben több vas transzport rendszer működik. Jelen van alacsony affinitású vasat transzportáló rendszer és több, ún. vas stressz által indukálódott magas affinitású transzport rendszer.

A mikroorganizmusok, így az *E. coli* is képesek a vasat nem siderophor mediált és siderophor mediált vas transzport rendszeren felvenni.

A nem siderophor mediált rendszerek egyike a ferri-dicitrát transzport rendszer, amely alacsony vas koncentráció mellett citrát jelenlétében indukálódik.

A másik a Fe^{2+} transzport rendszer.

A siderophor transzport rendszer a mikroorganizmusok által termelt nagy affinitású, vas biochelator vegyületek termelődésén és szekrécióján alapul. Ezek a vegyületek a solubilis Fe^{3+} vasat legerősebben kötő vegyületek közé tartoznak.

Az *E. coli* baktériumok a saját maguk által termelt siderophorokon kívül más mikroorganizmusok siderophorjait is képesek felhasználni. Saját siderophorjaik képesek továbbá más mikroorganizmusok siderophorjából, illetve más vas transzport proteinekből, hemből a ferri ionokat átvenni. A siderophor- TonB komplexből a periplazmikus térbe való bekerülés után a citoplazmába történő átjutást további transzporterek végzik. Ilyenek a FepB, C, D, G, amelyek a ferri- enterobactin transzportját, a FecB, C, D, E, amelyek a ferri- dicitrát,

és az FhuB, C, D transzporterek (ferric hydroxamate uptake), amelyek a ferri- hydroxamát citoplazmába juttatását végzik.

A siderophorok képesek más fémek megkötésére is, ilyenek az alumínium, gallium, króm, réz, cink, ólom, mangán, kadmium, vanádium, plutónium, és urán.

A siderophorokat és receptoraikat a humán medicinában is alkalmazzák pl. fémek által okozott toxicus állapotokban, vagy politranszfundált betegek vas terhelésének csökkentésére, infekciózus állapotokban antibiotikumok baktérium sejtbe juttatására. Felhasználják a siderophorokat a mezőgazdaságban is.

Az *E. coli* és a *Shigella* virulencia faktora többek között az aerobactin, egy hydroxamát típusú siderophor, amely expresszálódik az *E. coli* több törzsében, a *S. flexneri*-ben és *S. pneumoniae*-ben. Az aerobactin struktúráját tekintve 1,6-di (N6)-acetyl-N6-hydroxilisine citrát.

A baktériumok vasfelvételében résztvevő további gének az iucA, B, C, D, és iutA (iron uptake transport, aerobactin A receptor).

Shu rendszer (*Shigella* hem uptake): a vas és a haem felvételében szerepel számos patogénben, így az *E. coli* O157:H7-ben, a *Yersinia*-ban, *V. cholerae*-ben, *Haemophilus influenzae*-ben, *N. meningitidis*-ben, *Shigella*-ban.

A baktériumokban két hem felvételi rendszer működik koordináltan, az egyik irányítja a hem és a hem tartalmú fehérjék kötődését a külső membrán receptorokhoz, a másik a hemophorok szekrécióját végzi. Az utóbbiak hemoproteinekkal lépnek kapcsolatba és prezentálják azokat a specifikus receptorok felé.

A Shu gén locus komponensei a ShuA, amely hem receptort kódol és ez irányítja a hem felvételét és bejutását a periplazmába. A ShuT periplazmikus kötőfehérje, amely solubilis receptorként megköti a hemet és közvetíti a citoplazmába való bekerülést. A Shu U és ShuV citoplazmikus membrán permeáz és ATP-áz, mely elősegíti a hem átjutását a citoplazmába. A Shu S citoplazma szolubilis fehérje, amely a hem raktározását végzi a citoplazmában az aktív hem transzport idején és DNS-hez kötődő proteinként megvédi a DNS-t a hem mediálta oxidatív károsodástól.

UPEC vasfelvételi rendszerek

Aerobactin: vonatkozó gének iucA, B, C, D (iuc: iron uptake cluster), és iutA. Hydroxamát típusú siderophor, a TonB dependens vas transzport rendszer tagja. A siderophor *coli* törzsekben, *Shigella flexneri*, *K. pneumoniae* törzsekben is megtalálható.

Chu: *E. coli* hem uptake. Vonatkozó gének chuA, S, T, U, W, X, Y. A chuA 69 kD-s külső membrán proteint kódol. A gén egy nagyobb locus, a hem transzport locus része, mely széles körben megtalálható patogén *E. coli* törzsekben.

A hem és a hemoglobin vasforrásként történő felhasználása előnyös a citotoxinokat szekretáló patogén törzsek számára, mert a szöveti invázió helyén az intracelluláris hem rezervoárokat is megnyílnak, amelyeket a kórokozók szintén képesek felhasználni.

Enterobactin. Vonatkozó gének: entA, B, C, D, E, F, fepA, B, C, D, E, G. Az enterobactin igen effektív vas kelátor, az Fe^{3+} iont 6 catechol oxigén veszi körbe és fém chelatot képez 3 negatív töltéssel. Szerkezetét tekintve 669 kD-s catecholat, amelyet az *E. coli* és a *S. typhimurium* szintetizál. A siderophor a ferri- enterobactin receptor (protein) A-hoz kötődik (FepA), amely 724 aminosavból álló külső membrán protein és a periplazmába transzportálja

a ferri- enterobactint. A többi protein Fep B, C, D, G a transzport rendszer része a citoplazmába történő továbbítás során.

IroN: vonatkozó gén iroN. Az *E. coli* és a *Salmonella enteritica* enterobactin siderophor egyik receptora és a baktériumok virulencia faktora.

Rezisztencia mechanizmusok

(Richard H, Foster JW. *Escherichia coli* glutamate- and arginine-dependent acid resistance systems increase internal pH and reverse transmembrane potential. J Bacteriol. 2004, 186, 6032–6041, Alba BA, Gross CA. Regulation of the *Escherichia coli* sigma E–dependent envelope stress response Molecular Microbiology 2004, 52, 613–619, Hofmann N, Wurm R, Wagner R. The *E. coli* anti-sigma factor rsd: Studies on the Specificity and regulation of its expression. PLoS ONE 2011, 6 (5), e19235).

Az acidikus rezisztencia lényeges tényező valamennyi enterális kórokozó *E. coli* baktérium számára, mert át kell jutniuk a gyomor savas környezetén.

Az átlagos gyomor pH 2,0, az ürülési idő 2 óra. A savérzékeny patogének esetén nagyobb csíraszám szükséges az infekció kialakulásához, így a *V. cholerae* esetén 10-100 millió kórokozó, a savrezisztens *coli* és shigella törzsek esetén azonban 10-100 baktérium is elégséges lehet az eredményes átjutáshoz, a bél colonizációjának kialakításához és a betegség létrehozásához. Az *E. coli* savrezisztenciája vetekszik a *H. pylori*-ével.

A *coli* baktériumok számára négy mechanizmus biztosítja az acidikus rezisztenciát. Ezek a következők.

A sav indukálta oxidatív rendszer (AR1, acid induced resistance system 1), a sav indukálta glutamát dependens rendszer (AR 2), a sav indukálta arginin dependens rendszer (AR 3) és a sav indukálta lysin dependens rendszer (AR 4).

Az AR1 mechanizmus az oxidatív, glukózzal gátolható rendszer, stacioner fázisban indukálódik. Az indukcióhoz szükséges fehérjék az rpoS (rpo, RNS polimeráz), alternatív sigma faktor, a cAMPR (cAMP receptor protein, katabolikus génaktiváló szabályozó fehérje) protein és további strukturális elemek. A részletes mechanizmus tisztázatlan.

Ha különféle stresszhatások pl. hő vagy más jellegű stressz éri a baktériumot, ezek károsíthatják a baktérium sejt különböző komponenseit. A sejtben különböző gének indukálódnak, amelyek termékei ellensúlyozzák a károsodást. Nagyszámú tanulmányt végeztek különböző károsodások érzékelésével és az erre adott válasszal kapcsolatban az *E. coli* törzsekben is. A Gram negatív baktériumoknak két kompartmentje különíthető el. A citoplazma, és a belső és külső membrán között található periplazmikus tér. Mindkét kompartmentben különböző stressz válasz rendszerek működnek. A sigma 32 dependens citoplazmatikus stressz válasz hő shock, illetve protein térszerkezeti változás (unfolded proteinek) indukálta stressz tényezők hatására indul el. A sejt fal stressz válasza, az extracitoplazmatikus stressz válasz is a citoplazmában jelen lévő transzkripciós faktorokhoz kötött, a stressz szignál azonban a sejtfalban keletkezik. Interkompartmentális jelátviteli rendszer közvetíti a citoplazmatikus transzkripciós faktorok felé a jelet. Két, jól definiált sejtfal stressz válasz jelút ismert, az egyik az ECF (extracytoplasmic function) sigma faktor E, a másik a két komponensű CpxAR rendszer (legalább 50 gén 34 operonba rendeződve szabályozza az envelope proteinek megfelelő foldingjának érzékelését. (Price NL, Raivio TL. Characterization of the Cpx Regulon in *Escherichia coli* Strain MC4100. J. Bacteriol. 2009, 191, 1798-1815).

A sigma E faktor aktiválódása a periplazmikus térben felhalmozódó nem megfelelő térszerkezetű (unfolded) proteinek hatására indul el, főként az OmpC és OmpF expressziója fokozódik. A fehérjék C terminális domainje nem megfelelő térszerkezet felvétele esetén kötődik a belső membránban lévő DegS proteáz periplazmikus PDZ domainjéhez. A PDZ domain 80-90 aminosavból áll, három protein első betűjéből álló acronym (P: post synaptic density protein PSD95, D: Drosophila disc large tumor suppressor Dlg1, és Z: zonula occludens 1 protein Zo1). A domain sok ezer ismert fehérjében található. A kötődés aktiválja a szomszédos domain enzimátikus aktivitását, amely elhasítja a membránban a szomszédságban elhelyezkedő, membránt áthidaló RseA (regulator sigma E A) anti-sigma regulátort, a periplazmikus 1-es hasítási helyen. Leválik a periplazmikus rész, amelyhez a solubilis minor sigma E társ represszor, az RseB kötődik. Ennek hatására a membránban az RseA túloldalán elhelyezkedő másik regulátor proteáz, az RseP (regulator of sigma E protease, vagy EcfE E. coli protease, a belső membránhoz rögzült zink metallo- proteáz, az Esigma E/ polimeráz működése során keletkezik, vagy korábban YaeL) elhasítja az intramembránális második hasítási helyen az RseA-t. Az RseP YaeL az emlős site 2 proteázok ortológja, amely két integrált membrán transzkripciós faktort, az ATF6-ot és az SREBP-(sterol regulatory element binding protein)-t aktiválja. Az ATF6 az unfolded protein válasz /endoplazmás retikulum stressz válasz (UPR, unfolded protein response) alapvető regulátora az endoplazmás retikulum stressz során, az SREBP pedig a koleszterin bioszintézis génjeinek expresszióját és a zsírszövet differenciálódását szabályozza.

Ezután a citoplazmikus oldalon szabaddá válik a sigma E dimer, de még mindig az RseA citoplazmikus részéhez kötött állapotban van. Az RseA-t ezután a ClpXP (serine protease aktivitású, ATP dependens proteindegradáló komplex, részt vesz a DNS károsodás javításában és a gén expresszió szabályozásában, pl. flagellum szintézis) teljesen degradálja. Ezután a sigma E dimer már képes kötődni az RNS polimeráz béta alegységéhez. A komplex ekkor a megfelelő promoter területekre kötődik és elindítja a túléléshez szükséges fehérjék szintézisét.

A fenti jelátviteli út a proteobacteriumok gamma subdivíziójában általános. Legtöbbjükben az rpoE, az rseA, B, C, operonba rendeződött. Így van ez az *E. coli*-ban is.

Az AR 2 rendszer stacioner fázisban indukálódik, extracelluláris glutamátot igényel. A rendszer strukturális komponensei: két glutamát decarboxylase izoforma, a GadA és B és egy feltételezett glutamát: gamma-amino vajsav (GABA gamma amino butyrate) antiporter, a GadC.

Az AR 3 növekedési fázis esetében extracelluláris arginin jelenlétében indukálható. Strukturális elemei az acid-inducible arginin decarboxylase, AdiA és az AdiC antiporter. Ez utóbbi kicseréli az intracelluláris dekarboxilációs végterméket az agmatine-t extracelluláris argininre.

Az AR 4 lizin dependens rendszer, amely a lizin decarboxylase enzim jelenléte következtében lizin dependens rendszer.

Az utóbbi három rendszer lényege, hogy aminosav dekarboxiláció révén intracelluláris proton használatos fel. Kicserélő antiporterek révén a dekarboxiláció termékei új aminosav szusztrátra cserélődnek. Ilyen módon az intracelluláris pH 2,0 körülről 4,5 körülre emelkedhet.

Megfigyelték, hogy pH 2,0 -n az EHEC törzsek arginin dependens rendszere intenzívebb és nagyobb védelmet biztosít a törzsek számára, mint a közönséges *E. coli* törzsek rendszere. A glutamát dependens rendszer valamennyi coli törzsben azonos módon hatékony. Az oxidatív rezisztencia mechanizmus az alternatív rpoS sigma faktor működéséhez kötött, amely pH 2,5 alatt szabályozza a túléléshez szükséges gének expresszióját. A stacioner fázisban lévő baktériumok 1000x rezisztensebbek a sav hatásával szemben, mint az exponenciálisan növekedő organizmusok, és nem szükséges előzetesen alacsony pH alkalmazása a rezisztencia kialakulásához. Az O157 és nem O157 STEC törzsek pH 2,5 rezisztenciája 75-80%-os volt. Az rpoS gén mutációja befolyásolja a coli törzsek acidikus rezisztenciáját. Azt gondolják, hogy az O157 EHEC törzsek savi rezisztenciája az oka, hogy ezek a baktériumok már igen alacsony csíraszámokban is képesek betegséget okozni. Ennek nagyobb jelentősége van a vízjárványok kapcsán, mert ilyenkor az organizmusok direkt módon lehetnek kitettek a gyomorsav hatásának. Az élelmiszerrel akvirált infekciók esetén a savi rezisztenciának valószínűleg kisebb jelentősége lehet, mert a baktériumok az élelmiszer komponenseken belül kevésbé lehetnek kitettek a direkt savhatásnak. Jelentősége lehet a savi rezisztenciának olyan tápanyagok esetében is, amelyek savi környezetben készülnek fermentációval, pl. fermentált kolbász, majonéz, joghurt, alma juice. Az említett élelmiszerek mind ismert közvetítői az *E. coli* O157 fertőzéseknek. Érdekes megfigyelés, hogy a hőhatás fokozza az O157 törzsek savi rezisztenciáját, így a stressz hatásnak kitett életképes organizmusok nem kellően főtt vagy átsütött élelmiszerekben túlélésük esetén még jobban ellenállóak a gyomor savi környezetének, mint ilyen stressznek nem kitett állapotukban.

A tellurit (telR rezisztencia) rezisztencia gén (ter)

(Bielaszewska M, Tarr PI, Karch H, Zhang W, Mathys W. Phenotypic and molecular analysis of tellurite resistance among enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 and sorbitol-fermenting O157:NM clinical isolates. J Clin Microbiol 2005, 43, 452–454)

Az EHEC O157:H7 törzsek jellemző génje. A tellurit rezisztencia (rezisztencia a toxicus tellurium oxy anion, TeO_3 , tellurittal szemben) gyakori, de nem feltétlen tulajdonsága az EHEC O157:H7 törzseknek. A székletből, tápanyagokból vagy a környezetből az O157:H7 törzsek izolálására az egyik szelekciós stratégia a cefixim-tellurit-sorbitol-McConcay agar, a CT-SMAC használata. Az EHEC O157:H7 TER-t a kromoszómális terZABCDEF cluster kódolja, amely jelentős homológiát mutat a *S. marcescens* R478-as plazmidján lévő ter clusterrel. Az EHEC O157:H7 EDL933-as törzs két identikus ter gén clustert tartalmaz a 43-as és 48-as identikus O szigeteken belül. Ezek a serW (serin) és a serX transzfer tRNS génekbe integrálódtak. Az O 157 Sakai törzs a RIMD 0509952 csak egy ter clustert tartalmaz (SpLE1) a serX területére integrálódva. Az O szigetek a TER géneken kívül még adherencia gént is tartalmaznak, a vas regulált A gén homológ adhezint (IHA Iron-regulated gene A /*irgA*/ *homologue adhesin*). Tellurit érzékeny O157:H7 törzseket is izoláltak Észak-Európában és az USA-ban is. A tel gének elvesztéséhez vezető mechanizmusok nem ismertek. Úgy gondolják, hogy a ter elvesztése csökkenti az EHEC törzsek virulenciáját.

A tellurit rezisztencia gén jelen van non O157 EHEC törzsekben (O113:H21) illetve enterotoxigén *E. coli* törzsekben is.

A tel gének funkcionális szerepe a baktériumokban nem ismert. A *S. marcescens* R478 plazmidja a ter gének mellett pórus kialakító colicint is kódol. Úgy gondolják, hogy az EHEC O157:H7 ter clustere is hasonló funkciót tölthet be, kompetíciós előnyt biztosíthat a törzs számára a polimikrobiális környezetben.

Szekréción mechanizmusok

(Deane JE, Roversi P, Cordes FS, Johnson S, Kenjale R, Daniell S, Booy F, Picking WD, Picking WL, Blocker AJ, Lea SM. Molecular model of a type III secretion system needle: Implications for host-cell sensing. PNAS 2006,103, 12529–12533, Henderson IR, Navarro-Garcia F, l Desvaux M, Fernandez RC, Ala'Aldeen D. Type V Protein Secretion Pathway: the autotransporter story. Microbiol Mol Biol Rev, 2004, 68, 692–744, Filloux A, Hachani A, Bleves S. The bacterial type VI secretion machine: yet another player for protein transport across membranes. Microbiology (2008), 154, 1570–1583, Bitter W. Type VII secretion and the mycobacterial cell envelope Microbiology Today, 2011, May, 102-106, Bitter W, Houben ENG, Bottai D, Brodin P, Brown EJ, Cox JS, Derbyshire K, Fortune SM, Gao L-Y, LiuJ, Gey van Pittius NC, Pym AS, Rubin EJ, Sherman DN, Cole ST, Brosch R. Systematic Genetic Nomenclature for Type VII Secretion Systems. PLOS Pathogens, 2009, 5, 1-6, Tseng T-T, Tyler BM, Setubal JC. Protein secretion systems in bacterial-host associations, and their description in the Gene Ontology. BioMed Central Microbiology 2009, 9 (Suppl 1):S2).

A baktériumok szekréciós mechanizmusa effektor molekulák, fehérjék, enzimek, toxinok transzportját vagy transzlokációját jelenti a baktériumok belsejéből, a citoplazmából vagy a citoszolból a baktériumok sejtmembránján, sejtfalán keresztül a baktérium sejt felszínére illetve a kővilágba. Ez a funkció, illetve a szekretált molekulák alapvetőek a környezettel való kapcsolatban, a baktériumok adaptációjában, túlélésében.

A baktériumok szekréciós mechanizmusa alapvető szerepet játszik a virulencia determinánsok, így az adhezinek, toxinok, enzimek és a baktériumok motilitását irányító mediátorok baktérium sejt felszínére jutásában, illetve azok környezetbe való kikerülésében. A szekréciós folyamatok nemcsak a patogén baktériumok, hanem a nem patogén organizmusok számára is alapvetőek a környezethez való adaptációban. A Gram pozitív baktériumok egy plazma membránnal rendelkeznek, a citoplazmikus membránnal, amit egy vastag sejtfalréteg vesz körül. A Gram negatív baktériumok kettős membránrendszerrel rendelkeznek, van egy belső, a citoplazmát körülvevő citoplazmikus membránjuk és van egy külső membránjuk, amelyek szendvicsként fogják közre a peptidoglikánt és a periplazmikus teret. A belső membránon keresztül történő szekréciót mind a Gram negatív, mind a Gram pozitív baktériumok azonos mechanizmusokkal azonos utakon végzik. Ezek közé tartozik a Sec (secretion) dependens út, vagy másnéven az általános szekréciós út (GSP General Secretory Pathway), valamint az újabban azonosított Tat (twin-arginine signal peptide-dependent protein translocase, Tat translocase) és SRP (signal recognition particle) utak. A belső membránon való átjutást követően a transzlokálódott fehérjék sorsa különböző lehet. A gram pozitív baktériumokban a proteinek vagy az extracellularis környezetbe kerülnek, vagy a sejtfalba inkorporálódnak különböző peptid horgony mechanizmusokkal. A Gram negatív baktériumok belső membránján való áthaladás után a fehérjék a periplazmikus térbe jutnak. Innen a sejtfelszínre vagy az extracellularis térbe való kerüléshez szükséges a további barrieren, a külső membránon keresztül történő szekréció. A Gram negatív baktériumokban ehhez további szekréciós mechanizmusok alakultak ki, néhány közülük függetlenedett a Sec dependens rendszertől és magában foglalja mind a belső, mind a külső membránon keresztül történő transzportot. A baktériumokban eddig hét speciális szekréciós rendszert találtak.

Az ATP kötő kazetta típusú transzporterek előfordulnak az élővilág minden domainjében. A citoplazma membránon történő transzportot szignál peptiddel rendelkező fehérjék esetében a Sec és a Tat rendszerek végzik. A Sec rendszer konzervatívan megőrzött szekréciós rendszer, ami N terminális szignál peptid jelenlétéhez kötött a secretálódott proteinen. Más proteinek a plazmamembránon a Tat (twin-arginine translocation pathway- dupla arginin transzlokációs

út) rendszeren keresztül transzlokálódnak. Ennek a rendszernek a sajátja, hogy a Sec rendszertől eltérően, ami unfolded porteinek transzlokál, a térszerkezetet felvett, folded proteinek juttat át a membránon. A Gram negatív baktériumokban a Tat transzlokáz három esszenciális fehérje alkotó részből, a Tat A, B, C fehérjékből áll. A Tat rendszer működését legkitűzettebben az *E. coli* baktériumban tanulmányozták. A három protein egy operonról expresszálódik, egy negyedik protein a TatD irányításával. Az operonhoz tartozik egy ötödik fehérje, a TatE, ami TatA homológ, alacsony mennyiségben termelődik és funkciója nem teljesen ismert. A Gram pozitív baktériumokban nincs jelen TatB, csak TatA és C. A TatA bifunkcionális és betölti a TatB szerepét is. A Tat út neve két konzervatív arginint tartalmazó motívum jelenlétéből származik, amely az N terminális szignál peptid részben helyezkedik el. A szignál peptidase eltávolítja a szignál peptidet, miután a fehérje transzportálódott a Tat rendszeren keresztül. Nem minden baktérium genom tartalmazza a tatA, B, C, géneket. Nincs különbség a patogén és nem patogén törzsek között a gének jelenlétében. Több virulencia faktor transzportálódik a Tat rendszeren keresztül. Az *E. coli* O157:H7 törzs teljes virulenciája különböző infekciósus modellekben függvénye a teljesen funkcionáló Tat rendszernek.

I. típusú szekréciós rendszer, Type I secretion system, T1SS vagy TOSS

A baktériumok belső és külső membránján történő transzportot az ABC transzporterekhez hasonló transzport mechanizmusok végzik. A transzporterek legegyszerűbb változata három protein alegységből felépülő, a belső membránt, a periplazmikus teret és a külső membránt áthidaló csatornaképző protein rendszer. A belső membránt áthidaló tag ABC kazetta kötő protein, a periplazmikus teret áthidaló közbülső fehérje a membrán fúziós protein (MFP membrane fusion protein), a külső membránt pedig a külső membrán fehérje (OMP outer membrane protein) hidalja át, egymással összekapcsolódva közös csatornát képeznek. Egy folyamatos csatornáról van szó a citoplazmatikus belső oldal és az extracelluláris térrel határolt külső oldal között. A rendszer nem hoz létre periplazmikus intermediér képződést. A belső membrán és a periplazmikus komponensek szubsztrát specifikusak, a külső membrán komponens, a TolC (tolerance to colicin) sok transzport rendszer részét képezvén számos szubsztrát transzportjában vesz részt. Az I-es típusú szekréciós rendszer 20-900 kD méretű molekulákat, ionokat, gyógyszereket, proteinek szekretál. Az *E. coli* kisméretű toxicus hatású peptideket is szekretál a transzport mechanizmuson keresztül pl. a colicin 5-t (10kD). RTX (repeats in toxin, ismétlődő szekvenciákat tartalmaznak, haemolysinek, leukotoxinok) típusú toxinok és enzimek, pl. lipázok, illetve nem protein típusú struktúrák, így béta glukan és poliszacharidok is exportálódnak a rendszeren keresztül. A nagyméretű *E. coli* HlyA haemolysin (110 kDa, Sec független transzport mechanizmus) is az I. típusú szekréciós rendszeren keresztül szekretálódik.

A HlyA egy lipid modifikált protein, mely 11-17, 9 aminosavból álló, calcium kötő alegységből felépülő ún. repetitív domainet tartalmaz. Ez kapcsolatba lép az eukaryota sejtekkel és az interakció hatására pórust képez az eukaryota sejtek membránjában, amelyen keresztül citoplazma alkotó elemek távoznak el a sejtől. A HlyA *E. coli* haemolysin belső membrán transzportere a HlyB2, ATP kötő kazettát tartalmaz. A HlyB2 és HlyD működése energia igényes. Az ATP hidrolízis a HlyB, HlyD dimérek összekapcsolódásához szükséges. A TolC egy periplazmatikus, hosszú alfa hélix alagútból és a külső membránon áthatoló béta láncokból álló, csatornaformáló részből épül fel. Az alfa helikális alagút 30 Å átmérőjűre nyílik a HlyD-vel való kapcsolatba lépés után. Miután a HlyA transzportja megtörtént, a három komponens szétválik.

II. típusú szekréciós rendszer, Type II secretion system T2SS vagy kétlépésese protein szekréció, Two step type II protein secretion

A II-es típusú szekréciós rendszer hasonló a szex pílusok felépülési mechanizmusához, szubsztrátjai folded proteinek. Minden II-es típusú rendszer legalább 12 különböző komponensből áll, amelyek áthidalják a periplazmikus teret.

A II –es típusú szekréciós rendszer az általános szekréciós út fő terminális része (MTB Main Terminal Branch), az ún. sec-dependens szekréciós szisztéma. A fehérjék transzportja Sec vagy a Tat rendszeren keresztül először a periplazmikus térbe történik, ezt követően a II-es típusú rendszer révén a külső membránon keresztül jutnak ki az extracellularis térbe. A teljes szekréciós rendszert közel 30 fehérje építi fel, amelyek a belső és a külső membránban helyezkednek el. A külső membránban egy multimer, 12-14 alegységből összeálló pórust képző komplex jön létre, a secretin fehérjék komplexe.

Többféle secretin komplex konfiguráció elmélet született. Ezek közül a legnépszerűbb, hogy a D protein monomerek oligomerizálódva gyűrűt képeznek és egy centrális csatornát építenek fel. A C terminális végük a külső membránba ágyazódik. A secretin D proteinnel homológiát mutató fehérjék vesznek részt a III. típusú szekréciós út felépítésében is. A secretin E kináz aktivitású, és ez az energiaszolgáltató alegység a pilinszerű alegység struktúrák, a G és K proteinek összeépüléséhez és transzlokációjához. Ezek a proteinek homológiát mutatnak a IV-es típusú pílusokat felépítő fehérjékkel és úgy gondolják, hogy e proteinek pseudopílust alakítanak ki. Ezeknek a fehérjéknek a processzálásában és metilálásában az O fehérje, a prepilin peptidáz vesz részt. Az S protein lipoprotein és stabilizálja a külső membránba inzertálódó, D proteinekből felépülő struktúrát. A belső membránban és a periplazmikus térben ezekkel a secretin proteinnel összekapcsolódva 10-15 fehérje helyezkedik el és építi fel a teljes szekréciós apparátust. Sokuk funkciója még nem tisztázott. A Gram negatív baktériumok 4-es típusú pílusai biogeneízisük során a II. típusú szekréciós rendszer működésével épülnek fel, és bizonyos proteinek közősek a pílus komplexben és a II. típusú szekréciós rendszerben.

A proteineket a pílus dugattyúszerű mozgással extrudálja. A II-es típusú szekréciós mechanizmussal szekretálódó fehérjék N terminális szignál szekvencián keresztül jutnak át a belső membránon, a szignál peptideltávolítása után bekövetkezik a korrekt folding és az érett peptid felszabadulása a periplazmikus térbe. A II-es típusú rendszer működése specifikus, képes különbséget tenni a secretálódó és a rezidens periplazmikus fehérjék között.

Az *E. coli*-ban a type II szekréciós rendszer alegységeit GSP (general secretion pathway) A-O-ként jelölik.

A II-es típusú szekréciós apparátus a pO157 plazmidon is jelen van és a Ler transzkripcionális aktivátor hatására is expresszálódik. A plazmidon kódolt rendszer működésére példa a II. típusú szekréciós rendszeren szekretálódó, a pO157 plazmidon kódolt, EHEC törzsekben jelenlévő virulencia tényező, a szekretált C1 esterase inhibitor proteáz, az StcE (secreted C1 esterase inhibitor /INH/ protease). A szekretálódott proteáz specifikusan hasítja C1 INH fehérjét. Ez az inhibitor protein alapvető szabályozója a klasszikus és az alternatív complement aktivációnak, az intrinsic alvadási útnak és az alvadás kontakt aktivációjának. A C1 esterase inhibitor (serpin 1, serpin peptidase inhibitor clade G/ C1 inhibitor/member 1, nagyfokban glikozilált, az aktivált C1R és C1S complement komponenseket gátló fehérje, hiánya hereditár angioneurotikus oedemat –HANO- okoz. Kapcsolódik az *E. coli* membrán

StcE fehérjéhez, megvédve a baktériumot a complement mediálta lizistól. 11q12-q13.1, 17300bp, 500AA, 55154 Da, 25 fehérje kapcsolat, 9 alternatív splice mintázat, 11 exon, 130 SNP) inaktivációja megszünteti a complement kaskád lényeges kontroll lépését. Ezáltal hozzájárul a szöveti károsodáshoz, az intestinalis oedema képződéséhez és a thrombotikus citopéniához.

III. típusú szekréciós rendszer, Type III secretion system T3SS, TTSS

A rendszer egy molekuláris fecskendő bonyolult felépítésű fehérjekomplexe, amely több baktérium törzsben, így *E. coli* EHEC, *Salmonella*, *Shigella*, *Vibrio*, *Yersinia* baktériumokban vannak jelen. A következő patogének rendelkeznek ezzel a szekréciós rendszerrel: *Yersinia* spp., *Salmonella enteritica* serovar *typhimurium*, *S. flexneri*, EHEC, EPEC *E. coli*, *B. pertussis*, *C. trachomatis*.

A struktúra alkotó elemei homológiát mutatnak a baktérium csillók basális testével (bacterial flagellar basal body). A citosol alacsony calcium koncentrációja nyitja ki a TTSS kaput. A *Y. pestis*-ben (ebben a baktériumban karakterizálták elsőként ezt a rendszert) írták le az lcrV (low calcium response V) fehérjét, amely érzékeli a calcium koncentráció csökkenését és megnyitja a TTSS-t. A TTSS rendszer az *E. coli* törzsekben (pl. EHEC, EPEC) a Tir (intimin receptor) gazdasejtbe juttatásáért felelős. Általában ez a rendszer a használatos mechanizmus a patogén mikrobák esetében toxinok és farmakológiailag aktív fehérjék gazdasejtbe juttatására. Ezek a rendszerek a baktériumokban az eukaryota sejtekkel történő kontaktus során aktiválódnak.

A T3SS fehérjék három csoportba oszthatók. Strukturális fehérjék (az alapot, a belső pálcát és a tűt felépítő fehérjék), effector fehérjék (a gazda sejtbe szekretálódnak és elősegítik a fertőzés kialakulását) és chaperonok (a baktérium citoplazmában kötődnek az effector fehérjékhez, megakadályozzák aggregálódásukat és degradációjukat és a tű komplex felé irányítják őket).

A T3SS fehérjék elnevezése az egyes baktérium törzsekben

Yersinia

Yop: *Yersinia* outer protein

Ysc: *Yersinia* secretion (component)

Ypk: *Yersinia* protein kinase

Salmonella

Spa: Surface presentation of antigen

Sic: *Salmonella* invasion chaperone

Sip: *Salmonella* invasion protein

Prg: PhoP-repressed gene

Inv: Invasion

Org: Oxygen-regulated gene

Ssp: *Salmonella*-secreted protein

Iag: Invasion-associated gene

Shigella

Ipg: Invasion plasmid gene

Ipa: Invasion plasmid antigen

Mxi: Membrane expression of Ipa

Spa: Surface presentation of antigen

Osp: Outer *Shigella* protein

Escherichia

Tir: Translocated intimin receptor

Sep: Secretion of E. coli proteins

Esc: Escherichia secretion (component)

Esp: Escherichia secretion protein

Ces: Chaperone of E. coli secretion

Pseudomonas

Hrp: Hypersensitive response and pathogenicity

Hrc: Hypersensitive response conserved (or Hrp conserved)

Több törzsben

Vir: Virulence

A T3SS rendszer néhány kulcsfontosságú fehérjéjének szerepe és jelölése a baktérium törzsekben (WIKIPEDIA).

Funkció	<i>Shigella</i>	<i>Salmonella</i>	<i>Yersinia</i>	<i>Escherichia</i>
Tű alkotó fehérje monomer	MxiH	PrgI	YscF	EscF
Belső pálca	MxiI	PrgJ	YscI	EscI
Tű hegy fehérje	IpaD	SipD	LcrV	EspA
Translocator	IpaB	SipB	YopB	EspD
Translocator	IpaC	SipC	YopD	EspB
Translocator chaperone	IpgC	SicA	SycD	CesD
ATPáz	Spa47	InvC	YscN	SepB (EscN)
A fehérjék pozícióját irányító protein	Spa32	InvJ	YscP	Orf16
Kapcsoló	Spa40	SpaS	YscU	EscU
Kapuőr	MxiC	InvE	YopN (TyeA)	SepL

A szerkéciós rendszer komponensei: intracitoplazmatikus (InrC) (ATP kötő, ATP-áz aktivitású) OrgB dimer, SpaO. Az SpaO kapcsolódik a belső membránban lévő SpaP, Q, R, S, InrA komplexel, a PrgK fehérjével. Periplazmatikus helyzetű a PrgH, külső membránban lévő az InvG dimer, és extracelluláris a PrgI komponens.

A TTSS által szekretált fehérjék

A III-as típusú szekréciós rendszer által transzlokált egyik fehérje az EPEC és EHEC törzsekben a lambdoid profágon kódolt cycle-inhibiting factor (CIF), amely a cyclin dependens kinase 1 inaktivációja révén gátolja a sejtciklus G2-M fázisának tranzícióját. Szintén a rendszer transzlokálja az EspA proteint, amely a III-as típusú transzlokációs apparátus extracelluláris komponense, filamentozus struktúrát képez a baktérium sejt felszínén és fizikai kontaktust képez a baktérium sejt és az infektálódott eukaryota sejt felszíne között. A kapcsolat az A/E léziók kialakulásának korai sátdiumában jön létre. Az EspA fehérje szükséges az EspB és D transzlokációjához. Az EspB szintén a III-as típusú szekréciós rendszer révén kerül át a gazdasejtbe. Az EspA az EspD-vel együttesen pórust

képez a gazdasejt membránjában, amelyen keresztül más effektorok is behatolnak a gazdasejtbe. Az EspF szintén a III-as típusú szekréciós rendszeren keresztül kerül be a gazdasejtbe. Ez 206 aminosavból álló protein, amely három azonos prolin gazdag szekvenciát tartalmazó ismétlődő régiójával hasonlóságot mutat az SH3 domaint tartalmazó eukaryota szignalizációs fehérjékkel. Ez az effektor fehérje csökkenti a tight junction integritását, megváltoztatva az occludin tight junction asszociált fehérje sejten belüli redistribúcióját. Az EspF fehérje ezen kívül apoptozist indít el. Az EspG szintén a III-as típusú szekréciós rendszer által szekretált fehérje, szekvenciája hasonlít az espC-hez, a patogén sziget orf3 génjéhez (EPEC törzsekben van jelen) és a VirA fehérjéhez (Shigella törzsekben található). Az EspH szintén a III-as típusú transzlokációs rendszer porteinje, amely a filopodiumok és az alapzat struktúra kialakításában vesz részt.

A MAP mitokondrium-asszociált fehérje szintén a III-as típusú transzlokációs rendszer szekretált proteinje (EPEC) és a gazdasejtek mitokondriális membránjának potenciálját töri szét és hozzájárul a filopodium kialakuláshoz.

NleA/EspI (non-locus-of-enterocyte-effacement-encoded effectorA) a III-as típusú transzlokációs rendszer fehérjeje, amely elkülönülten helyezkedik el a LEE régiótól és a profág asszociált patogén szigeten belül kódolódik az EHEC genomában. A protein jelen van az EPEC törzsekben is. Az NleC (non-locus of enterocyte-effacement encoded effector C) szintén a III-as típusú transzlokációs apparátus fehérjeje és ez is részt vesz a citoszkeleton átrendezésben. Az NleD fehérje is a rendszer által transzlokálódott protein és szintén a citoszkeletális átrendeződésben tölt be patogén szerepet.

A TTSS a baktérium és a gazdasejt sejtfelszíni kontaktusának hatására aktiválódik. Felépítését tekintve a TTSS egy külső tú- szerű részből, transzmembrán domainből és cytoplasmaticus hagymaszerű részből áll (ipaA, B, C, D, ipgC, ipgE). Együttesen ezt injekciós tú komplexnek nevezik.

A tú sejtfelszínnel való kontaktusában az ipa B és C vesz részt, a kontaktus egyrészt aktin polimerizációt, másrészt caspase aktivációt és apoptosist okoz. Az ipgD és az ipa molekulák bekerülnek a gazdasejtbe (rövidítések: ipg –invasion plasmid gene, spa-surface presentation of invasion plasmid antigen, mxi-membran excretion of ipa).

Funkcionális szempontból az mxi-spa (type III secretion system, TTSS) rendszer mintegy 20 fehérjét szekretál. Legnagyobb mértékben az ipa A, B, C, D, és ipgD molekulákat. A TTSS rendszer nemcsak protein szekréciót, hanem bizonyos virulencia plazmidon lévő target gének transzkripcióját is irányítja, pl. a virA és az ipaH 9.8-ét. Ezek a fehérjék nem szintetizálódnak állandóan, a baktériumok citoplasmájában tárolódnak. Expressziójuk jelentősen fokozódik a szekréciós rendszer aktiválódásakor.

A rendszert kódoló gének (Mxi, ipa, ipg, ics, spa gének) és a termelődött fehérjék funkciója:

IpaB és ipaC chaperon fehérjék: Nem szekretáló feltételek között az ipa B és az ipaC a bakteriális citoplazmában akkumulálódik és a két fehérje egymástól függetlenül asszociálódik az ipgC-vel. A TTSS rendszer tú részét ilyenkor az ipaB és ipaD fehérjékből álló dugasz zárja el. Az ipgC szintén chaperon fehérje és megakadályozza az ipaB és ipaC aggregációját. A szekréció során az ipaB és ipaC komplex a gazdasejt membránjában pórust képez és elindítja a gazdasejtben az aktin polimerizációt, valamint a caspase aktivációt. A póruson keresztül bekerül a gazdasejtbe az ipgD és az ipaA molekula.

ipgB (invasion plasmid genes): funkciója ismeretlen

ipgA: az icsB stabilizációjához és szekréciójához szükséges molekula.

ipgE: az ipgD molekula chaperonja

ipgF: valószínűleg a sejtfa degradációját segíti elő az Mxi-Spa apparátus felépülésekor.

MxiG: belső membrán fehérje, amely az injekciós fecskendő komplex alapját építi fel.

MxiH: a fecskendő komplex egyik fő proteinje, az Mxi H alegységek helikális struktúrába rendeződnek és cilindrikus szerkezetet alkotnak közepén, a vezető csatornában.

MxiI: a tű komplex komponense

MxiJ: az MxiG-ase enzimmel a fecskendő komplex alapjának kialakításában vesz részt.

MxiN: az MxiK-val interakcióban az Spa47 ATP-áz-hoz kapcsolódik és elősegíti a tű rész

MxiH és **MxiI** komponenseinek a tű rész felépítéséhez jutását.

MxiL: ismeretlen funkciójú chaperon molekula.

MxiM: külső membrán lipoprotein, ami az ipa szekréciójához szükséges és részt vesz a baktérium inváziójában és intracellularis terjedésében. Stabilizálja az MxiD expresszióját és elősegíti a nagy molekula tömegű MxiD beépülését a külső membránba.

MxiD: az ipa fehérjék szekréciójához, és a baktérium inváziójához szükséges molekula, az MxiM stabilizációs hatására részt vesz a külső membránban kialakuló pórus képződésében. C terminális része amphipaticus béta lemez struktúrákból áll.

MxiE: a TTSS rendszer által szekretált faktorok post inváziós reguláló fehérjéje.

MxiC: ismeretlen funkciójú coiled-coil domaint tartalmazó szekréciót szabályozó fehérje

MxiA: ipa szekréciót és inváziót elősegítő fehérje, valószínűleg részt vesz a belső membrán pórus kialakításában és a citoplazmatikus lokalizációjú ipa számára dokkoló struktúra.

Spa15: solubilis acidikus protein, a baktérium inváziójához nem szükséges.

Spa47: ipa szekrécióhoz és invázióhoz szükséges ATP-áz aktivitású fehérje, az ipa szekrécióhoz szükséges energia biztosításában játszik szerepet.

Spa13: ipa szekrécióhoz és invázióhoz szükséges fehérje, mobil szekretoros protein

Spa32: a tű rész hosszát szabályozó fehérje, átkapcsolja a type III szekréciós apparátus specifikitását a tű komponensek szekretálódásáról az ipa fehérjék szekréciójára.

Spa24: az ipa szekrécióhoz, az invazivitáshoz és az intracellularis terjedéshez szükséges fehérje, mobil szekretoros protein.

Spa9: az ipa szekrécióhoz és az invazivitáshoz szükséges, a belső membrán pórus része és a citoplazmatikus ipa dokkoló struktúrája.

Spa29: az ipa szekrécióhoz és invázióhoz szükséges, részt vesz a belső membrán pórus kialakításában és a periplazmikus híd képzésében.

Spa40: részt vesz az ipa szekrécióban és az invázióban, a belső membrán pórus része

Spa33: szekretált protein, részt vesz az ipa szekrécióban és az invázióban, mobilis elemként szabályozza az ipa lokalizációját a TTSS-n belül.

ipaA (invasion plasmid antigens): elősegíti a baktérium internalizációját, kötődik a vinculinhoz, és aktin depolimerizációt idéz elő. A vinculin egy struktúr fehérje, ami részt vesz az aktin-citoszkeleton sejtmembránnal való keresztkötődésében, a fokális adheziós komplex részeként. Az ipa A –vinculin kapcsolódás fokális adhezin szerű struktúrák kialakulását indítja el, amely szükséges a baktériumok hatékony inváziójához.

ipaD: regulálja az ipa fehérjék szekrécióját és az ipaB-vel komplexben elzárja a tű csatorna részét, ezzel kontrollálja a fehérjék áramlását.

ipaC: az ipaB/C komplex inzertálódik az epithel sejtek membránjába, pórust képez, vagy transzlokátor struktúrát, amelyen keresztül bekövetkezik az effektor fehérjék injektálása a sejtbe. Aktin polimerizációt és filopodium képződést indít el a baktériumok epithel sejtbe való belépése során. A gazdasejt citoplazmája felé exponálódott ipaC C terminális domainje kiváltja az aktin nucleációt/polimerizációt a cdc 42 és a rac aktiváció elindításával. Az aktin nucleáció úgy következik be, hogy az ipa C C terminális domainje protein komplexet képez

az N-WASP fehérjével és az actin nucleator ARP2/3 proteinnel. Ez a szekvenciális aktivációs folyamat vezet a filopodiumok, majd a lamellopodiumok kialakulásához.

ipaB: kapcsolódik az APC/anaphasis promoting complex-vel, gátolja a sejtciklus progresszióját, ennek révén elősegíti a bél epithelium bakteriális colonizációját. Kötődik a CD44 sejtfelszíni struktúrához, a hialuronsav receptorhoz. A kötődés kialakulása lipídutaj függő és ez a kulcslépése a baktériumok átmeneti sejtfelszíni adherenciájának, amely azután aktiválja a szekréciós apparátust. A fehérje az ipaD-vel komplexben eldugaszolja a tű részt és gátolja a proteinek áramlását. Az ipaB az ipaC-vel komplexben inzertálódik a gazdasejt plazma membránjába és pórust alakít ki. Ugyanez a komplex, az ipaB és C szükséges ahhoz is, hogy a baktérium áttörjön a fagocita vacuola falán, amikor a baktérium már a vacuolában bejutott a gazdasejt belsejébe. Az ipaB kötődik továbbá monociták, makrofágok és dendritikus sejtek caspase 1 fehérjéjéhez és ennek következtében aktiválja proinflammatorikus IL1B és IL18 felszabadulását, és indukálja a monocita/makrofág sejtek apoptózisát. Az IL18 proinflammatorikus citokin, elősegíti a Th1 sejtek IFN gamma termelését. 11q22.2-q22.3, 20867 bp, 192 AA, 22326 Da, 23 fehérje kapcsolat, 290 SNP, www.genecards.org).

IcsaB: a TTSS rendszeren keresztül szekretálódik, a baktériumok felszínén lokalizálódik és közreműködik a baktériumok postinvazív patogenicitásában. A molekula mutációja a gazdasejten belüli terjedés károsodását okozza. Az icsaB alapvető szerepe az icsaA molekula elrejtése a gazdasejt autophag védekező rendszere előtt. Az icsaA célmolekulája az autophag vacuolum kialakulását irányító egyik fehérjének, az ATG 5-nek (autophagia 5, vagy VPS vesicular protein, másnéven beclin). Az autophagia egy újabban felismert intrinsic védekezési rendszer, amely az intracelluláris baktériumok felismerését és eliminációját végzi.

Az autophag vacuolumokban csapdába ejtett baktériumokat a lizoszómával való fúzió degradálja. Néhány kórokozó, pl. *Streptococcus pyogenes*, *S. flexneri*, *L. pneumophila* stb. bizonyos mechanizmusokkal képes a destrukciót elkerülni Ilyen az icsB fehérje és a bakteriális IV típusú szekréciós rendszer.

IpgD (invasion plasmid gene). Inositol 4-phosphatase aktivitása révén defoszforilálja a phosphatidil inositol 4-5 bishosphatot és phosphatidil inositol 5 monophosphattá alakítja. Lekapcsolja a subcorticalis citoskeletális aktin vázát a sejtmembránról.

VirA: A VirA alfa/béta tubulin heterodimerhez kapcsolódik és mikrotubulus destabilizációt okoz. Ez a RhoA inaktiválása révén aktin átrendeződést okoz. Előidézi a RAC1 aktivációját, amely RAC1 –Irs53 (insulin receptor tyrosine kinase substrate p53) -WAVE2 (WASP family Verprolin-homologous protein, PIP3 /phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate/ kötő, Wiscott-Aldrich szindróma proteinhez hasonló /WASP/ ARP2,3 kötő fehérje, 5 WASP fehérje ismert) komplex felépülését indítja el, amelyhez azután az ARP 2,3 kapcsolódik. Végeredményben ez indítja el az aktin átrendeződés folyamatát. Mikrotubulus destabilizáció jön létre, ami membrán kitüremkedések kialakulásához vezet és elősegíti a baktériumok behatolását a gazdasejtbe.

IpaH7. 8: elősegíti a baktériumok kiszökését a makrofágok fagocita vacuolumából.

IpaH9. 8: a nucleusba transzlokálódó protein, funkciója közelebbről nem ismert.

OspG: a veleszületett immunapparátus működését gátló fehérje ubiquitin konjugáló enzim aktiválása révén.

A TTSS rendszer gazdasejtekre gyakorolt pathogén hatásai: caspase aktiváció, apoptózis indukció, gyulladás gátlás, aktin átrendeződés.

IV. típusú szekréciós rendszer, Type IV secretion system T4SS, TFSS (type four secretion system)

A IV típusú szekréciós rendszer hasonló a konjugációs rendszerhez. A konjugációs rendszer egy igen promiszkus DNS cserélő mechanizmus, amelyben a DNS a donor sejtől a recipiens sejtbe kerül. A mechanizmus sejt-sejt kontaktust igényel és kifinomult membrán fehérje szuperstruktúra kialakulásához kötött. Néhány patogén olyan szekréciós rendszert alkalmaz az effektor proteinek eukaryota sejtekbe való bejuttatására, amelynek alegységei az evolúció során a konjugációs rendszerből alakultak ki.

A lényegét tekintve ez is a belső és a külső membránokat, valamint a periplazmikus teret áthidaló fecskendőszerű multiprotein komplex, amely homológ a baktériumok konjugációját irányító komplex struktúrával és az Archaea-k flagelláival. Ezek a struktúrák alkalmasak a DNS, és az előzőhöz hasonlóan a fehérjék transzportálására is. Eredetileg az *Agrobacterium tumefaciens*-ben fedezték fel, amelyben ez a rendszer képes volt a Ti plazmid T-DNS részét átjuttatni a növényi gazdasejtbe, amelynek révén az érintett területen tumor alakult ki.

A transzferhez szükséges pilus felépülésében a Vir fehérje rendszer tagjai, VirA, VirB1-11, VirD1-4, VirE és VirG vesznek részt. A VirB2 a pilus fő alegysége, a VirB4 és 11 belső membrán fehérjék, a VirD4 citoplazmikus protein, ATP-ase aktivitással rendelkeznek.

A későbbiekben a TFSS rendszert észlelték a *Helicobacter pylori*-ban. Ez juttatja be a CagA fehérjét a gyomor epithel sejtjeibe. A *Bordetella pertussis* ezzel a rendszerrel szekretálja a pertussis toxint a légúti epithel sejtekbe, a *Legionella pneumophila* szintén ezzel juttatja az icm/dot gének (intracellular multiplication/ defect in organelle trafficking genes) fehérjeit a pneumocytákba. A T4SS-en szekretált IcmF protein szükséges a baktérium makrofágokban történő replikációjához. Ez a protein megtalálható a T6SS rendszerben is. A TFSS a sec rendszerrel is kapcsolatban áll.

V. típusú szekréciós rendszer, Type V secretion system, T5SS

Ezek az ún. autotranszporter rendszerek, amelyeken keresztül többek között az EAEC törzsek patomechanizmusában szerepet játszó SPATE típusú fehérjék szekretálódnak. A fehérjék a citoplazma membránon és a belső membránon a Sec rendszeren keresztül jutnak át. A periplazmikus térből a külső membránon a fehérjék úgy jutnak át, hogy C terminális részük inzertálódik a külső membránba és egy pórusformáló béta hordót képezve lehetővé teszi a fehérjék ún. passenger domainjének kijutását a sejt külső felszínre. Ezt követően az autotranszporter fehérjék elhasadnak és a bétahordó rész a külső membránban marad, a passenger domain leválik és kijut az extracelluláris térbe. Úgy gondolják, hogy a porinok ilyen autotranszporter bétahordó remnantok.

Az V-ös típusú protein szekréciós rendszer a Sec rendszeren a periplazmikus térbe került proteinek külső membránon történő átjuttatását végzi. Három változatuk ismert, az Va rendszer vagy autotranszporter rendszer (AT1), a kétpartnerses szekréciós rendszer, az Vb és az újabban leírt Vc rendszer vagy AT2. Az Va rendszer esetében a passenger domain egy linker régióhoz kötötten kerül a baktérium sejt felszínére, az Vb mechanizmus során a passenger domain szekretálódik az extracelluláris térbe, az Vc rendszer esetében egyidejűleg több passenger domain és egymáshoz kapcsolódott linker régió kerül a molekula felszínére.

Az autotranszporter szekréciós út (Va típus) elsőként a gonococcus IgA1 proteáz, illetve ennek extracelluláris része szekréciójával kapcsolatban került leírásra. A proteáz szekréciója a következőképpen történik. A protein 169 kD-s prekurzorként szintetizálódik, három funkcionális domainje az N terminális leader szekvencia, amely a belső membránon való áthaladást biztosítja, a C terminális helper rész, amely felépíti a külső membránban a

bétahordó struktúráját és ezen keresztül kijut a külső felszínre extracelluláris pozícióba az IgA1 proteáz aktivitású középső rész. Az IgA1 proteáz az aktív konformációt az extracelluláris transzport során veszi fel, majd autoproteolízis révén lehasad a membránról. A solubilis, ún. proforma változat tovább hasad egy 106 kD-s IgA1 proteáz változattá és egy kis molekula tömegű stabil alfa proteinné. A kezdeti leírást követően számos bakteriális protein esetében felismerték, hogy ezen a transzport folyamaton keresztül szekretálódik. Az *E. coli* proteinjeinek szekréciója során a belső membránon való áthaladásban mind a Sec translocon, mind az SRP út részt vesz. A Sec út során a SecB molekuláris chaperon segíti elő a preproteinek SecA-val történő kapcsolódását, az SRP út esetén pedig a riboszóma- SRP komplex irányítja a transzláció során a preproteineket a transloconhoz.

A periplazmikus tébe jutott proprotein intermedierek a külső membránon úgy haladnak át, hogy az első béta lemez áthalad a periplazmikus téren és inzertálódik a külső membránba, a fehérje passenger domainje időlegesen még a periplazmikus térbe nyúlik. A passenger domain komplett foldingja a kb. 2 nm átmérőjű bétahordó pórusán történő áthaladás után a sejt felszínen következik be.

Az IcsA solubilis periplazmikus autotranszporter esetén figyelték meg, hogy a periplazmikus térben részleges folding következik be, amelynek következtében a fehérje parciálisan rezisztenssé válik a proteolitikus enzimek hasításával szemben. A fehérje periplazmikus egy molekuláris chaperon funkciót betöltő DegP fehérjével kapcsolódik a szekréció előtt, valamint diszulfid kötések is kialakulnak a passenger domainben egy diszulfid kötést létrehozó enzim (DsbA, disulfide bond-forming enzyme A) hatására. A béta domének, az autotranszporterekben a külső membránban antiparallel elrendeződést felvéve alakítják ki a béta lemezeket és a béta hordót. Ezeket a bétahordó képző struktúrákat valamennyi integráns külső membrán fehérjében megtalálták. Az autotranszporterek C terminális része 250-300 aminosavat tartalmazó terület, amelyek szekvenciálisan nagyfokú diverzitást mutatnak, de abban konzekvensen megegyeznek, hogy mindegyik béta domain struktúráját alkot. A béta hordók pontos felépítése a különböző autotranszporterekben még nem ismert, de közös jellemzőjük, hogy valamennyi autotranszporter béta domainje 9-12 aminosavból álló, 14 amphipaticus (asszimmetrikusan poláris), antiparalell láncból épül fel. Az extrém C terminuson valamennyi béta domain konszenzus aminosav motívumot tartalmaz, a terminális aminosav mindig fenilalanin vagy triptofán. Ezt megelőzően alternálva hidrofíl (töltéssel rendelkező vagy poláros) és hidrofób reziduumok (y/v/I/F/V)-X-(f/v) helyezkednek el. Ilyen motívumok találhatók a többi Gram negatív baktérium külső membrán fehérjében, pl. az *E. coli* porinjaiban is. Az első és az utolsó béta szál antiparalell inzerciója hidrogénkötésekkel zárja a gyűrű konformációt, és molekuláris pórust alakít ki. Az alternáló hidrofób aminosav oldalláncok a hidrofób lipid kettős rétegbe való beágyazódást teszik lehetővé, a hidrofíl oldalláncok pedig a hordó közepén az aquosus környezetbe nyúlnak be. A lipopolisaccharid és a periplazmikus chaperon Skp (Seventeen kilodalton protein, DNS kötő, hiszton szerű fehérje, OMPH) szintén hozzájárul a külső membrán porinok (OmpA, PhoE- phosphoporin protein E trimer külső membrán pórusformáló fehérje) valamint az V-s típusú szekréciós mechanizmus pórusainak felépüléséhez. Az OmpA esetén három molekula Skp kötődik a porinhoz, amely 2-7 LPS molekulával lép interakcióba és biztosítja a porin megfelelő foldingját és inzercióját a külső lipid membránban.

A passenger domének transzlokációja

Eredetileg úgy gondolták, hogy a passenger domain unfolded konformációban jut át a monomer bétahordó hidrofíl csatornáján és a globularis konformáció nem kompatibilis a transzlokációs mechanizmussal. Az újabb vizsgálatok azonban azt mutatták, hogy a passenger

domainek egy oligomer, minimum hat béta hordóból álló 2 nm átmérőjű póruson szekretálódnak, sőt azt is feltételezik, hogy 10 monomerből kialakuló gyűrű is létezik. Az ilyen méretű pórusok lehetővé teszik folded protein struktúrák áthaladását is.

Az autotranszporterek egy részében jelen van egy autochaperon domain is (pl. IgA1 peptase, IcsA), amely lehetővé teszi a proteinek megfelelő foldingját, majd a szekréció során az autochaperon domain lehasad.

Az autotranszporterek processzálása a sejtfelszínen

A felszínre jutott autotranszporterek különféle módon processzálódnak. Egyrészt a sejtfelszínre jutás után lehasad és az extracelluláris milióba kerül (EspP). Más autotranszporterek esetén a lehasadást követően a passenger domain a baktérium sejt felszínén marad, a béta domainekhez nem kovalens kötések révén rögzülve (pertactin, AIDA-I, Ag43). Más passenger domainek esetében nem történik hasadás és membránhoz kötött állapotban maradnak (Hia- *Haemophilus influenzae* adhesin). A passenger domainek lehasadását a sejtfelszínen végezhetik membrán kötött proteázok, de történhet a hasadás autoproteolitikusan is. Az IgA1, a Hap (*Haemophilus influenzae* autotransporter adhesin protein), az App (adhesion and penetration protein, 160 kD, homológ a Hap fehérjével) illetve az AIDA (adhesin involved in diffuse adherence, később részletezve) autoproteolitikusan hasad, az IcsA (VirG) azonban membrán proteáz, az IcsP (SopA, *Shigella flexneri* outer membrane protease) révén. A periplazmikus és a külső membrán fehérjék degradációját végző enzimikus mechanizmusok nem teljesen ismertek, de a periplazmikus enzimek közül néhány, a DegP (multifunkcionális chaperon és protease, a belső membrán és a periplazmikus tér debaturált, aggregált fehérjéit hasítja, a high temperature requirement A HTRA protease család tagja, mint a DegQ és DegS), Q és a külső membrán protease OmpT részt vesznek a degradációban. A külső membránon való áthaladást biztosító energia transzport nem teljesen ismert. A periplazmikus térben nincs jelen sem ATP sem GTP, valamint nem sikerült proton hajtóerőt sem megfigyelni. Jelen vannak azonban az autotranszporter családok egy részében P-loop nukleotid motívumok, viszont nem sikerült az ezekhez kötődő nukleotidokat megismerni. Ellentmondásos a protein foldingból eredő energia felhasználása is a transzport során. Jelenleg az autotranszporter mechanizmus energia dependenciája ellentmondásos és spekulatív.

Vb típusú kétpartneres szekréciós út

A belső membránon történő áthaladás szignál szekvencia irányításával történik. A periplazmikus térbe történő átjutás után a transzporter (C terminális) domain inzertálódik a külső membránba és béta hordót alakít ki. Ezt követően a passenger domain ezen keresztül a sejt felszínére jut és további proteolitikus processzáls során nyeri el fiziológiai funkcióját. Az előzőekben leírt autotranszporter úthoz képest a különbség az, hogy ott a protein egy polipeptidként termelődik. A kétpartneres út esetén a pórusformáló béta domain (a transzporter domain, TpsB család, Tps- two partner secretion) és a passenger domain (exoprotein, TpsA család) két különböző proteinként szintetizálódik, a TpsA és TpsB protein család tagjai. Az autotranszporterekhez képest (Va típus) a bétahordó topológia is különböző. Ebben a rendszerben 19 amphipaticus béta szál alkotja a TpsB-t, szemben az autotranszporter bétahordó 14 béta szálával. A TpsB proteinek szerkezete sokkal komplexebb és részt vesznek a passenger domain aktív formába történő alakulásában is. Az egymásnak megfelelő exoprotein és transzporter protein közös operonban működik. A Tps rendszer specifikus

felismerési mechanizmuson alapul, a TpsA N terminális, konzervatív domainjét a TpsB specifikusan felismeri, és ez indítja el a külső membránon át történő transzlokációját. Az autotranszporter úthoz hasonlóan a Tps út is nagyméretű, 100 kD feletti proteinek szekréciójában vesz részt. Úgy gondolják, hogy az exoproteinek unfolded konformációban jutnak a periplazmába és sejt felszínre jutás közben fokozatosan veszik fel a megfelelő térszerkezetet. A transzlokáció mozgató erejének a folding kapcsán felszabaduló energiát tartják.

Az *E. coli* funkcionálisan jellemzett autotranszporterei

AIDA-I	adherencia
IcsaA	intracellularis motilitás
TibA	adherencia, invázió
Ag43	biofilm képzés
	RGD szekvencia (Arg-gly-asp) aspartil protease
	P-loop-ATP, GTP kötő motívum
Tsh	haemoglobinase, mucinase, hem kötő, endopoptidase, P-loop ATP kötő motívum
SepA	szöveti invázió, endopeptidase
EspC	enterotoxikus aktivitás, endopeptidase
EspP	citotoxikus aktivitás, endopeptidase, P-loop motívum
Pet	enterotoxikus, citopathias, toxicus hatás, spectrin hasítás, P-loop motívum
Pic	mucinase, endopeptidase
SigA	citopathias hatás, endopeptidase
Sat	vacuolizáló citotoxin, endopeptidase, P-loop motívum
Vat	vacuolizáló citotoxin, endopeptidase, P-loop motívum
EpeA	mucinolitikus, endopeptidase, P-loop motívum
EatA	endopeptidase,
EspI	plazma protein degradáció, endopeptidase, P-loop motívum
EaaA	endopeptidase
EaaC	endopeptidase

Vc típusú szekréciós rendszer

A polimer autotranszporter család (Oca család, oligomeric coiled-coil adhesins) típusosan a *Y. pestis* YadA (*Yersinia* adhesin A) oligomer autotranszportere. A fehérje hat domain tartalmaz, N terminálisan szignál szekvenciát, fejet, nyakat, két közbülső és egy C terminális régiót, amelyben mindössze négy béta lánc található. Ebben a szekréciós rendszerben a béta hordó képződésben kiemelkedő szerepű a C terminális rész előtt található kapcsoló terület trimerizációval létrejött 12 béta szála, amely kialakítja a pórus formáló béta hordót, és ezen át jut a felszínre a trimer passenger domain. Analóg mechanizmussal kerül a felszínre a *H. influenzae* trimer adhesin proteinje, a Hia adhezín (*Haemophilus influenzae* adhesin).

Jelenleg a három féle V-ös típusú szekréciós rendszeren keresztül szekretálódott ismert effektor molekulák száma több mint 1000, amelyek a GenBank-ban megtekinthetők. Közülük funkcionális szinten relatíve keveset jellemeztek. Jelenleg ezeket 11 clusterbe csoportosították különböző programok (Tree és Clustalx) segítségével. Az *E. coli* (és a Shigellák) autotranszportereit a táblázatban összefoglaltuk. A továbbiakban ezeket jellemezzük.

Az **AIDA** (adhesin involved in diffuse adherence) autotranszporter **család**. A hármas- négyes clusterhez tartozik. A legnagyobb autotranszporter család, jellemzője az AidA konzervált domain, amely 644 aminosavból áll, és a passanger és béta domainek között található. Számos patogén baktériumban is megtalálható az *E. coli* mellett. A család több mint 55 autotranszporterből áll, többek között az *E. coli* adhesin **AIDA-I**, a coli külső membrán protein **antigén 43**-ból, és a *S. flexneri* intracellularis motilitását segítő **IcsA**-ból.

Az AIDA-I 1286 AA-t tartalmaz, 2 fő része az AIDA I adhesin és AIDA-I translocator.

Korábban a klasszikus EPEC törzseket a szerotípusaik alapján klasszifikálták. Később a HeLa sejteken mutatott adherencia mintázatuk alapján a lokalizált adherenciát mutatók lettek a jelenlegi EPEC törzsek. A diffúz adherencia mintázatot mutató, korábban EPEC törzseknek tartottak a mai DAEC törzsek. Egyes törzsek lehetnek aggregatív mintázatot mutatók, ezek a mai EAEC törzsek. A különböző patotípusok különböző virulencia faktorokat tartalmaznak. Az egyik ilyen klasszikus EPEC törzs (2787, O12:H27) infantilis diarrhoeae-ből került izolálásra és diffúzan adherens mintázatot mutat a HeLa sejteken. Az adherencia mintázattért felelős gént a baktérium nagy plazmidján azonosították. A 6 kb-nyi fragmentumon két fehérjét, a 44,8 kD méretű Aah-ot (glikoziltransferáz, autotranszporter adhesin heptosyltransferase) és a 132 kD méretű AidA-I-et azonosítottak. Az AidA-I bizonyult a diffúz adherencia phenotípus kialakításában a döntő tényezőnek. A protein szekréciónja az autotranszporter szekrécións úton keresztül történik. A passanger domainje 79,5 kD, a béta domainje 47,5 kD méretű. A passanger domain bizonyos funkcionális jellemzői hasonlóak a coli felszíni protein antigén 43-hoz. A processzálas után a nem kovalens kapcsolódás révén továbbra is kötődik a baktériumsejt felszínéhez.

Mindkét struktúra tartalmaz 31 ismétlődő, 19-21 aminosavból álló konzervatív szekvenciát. Az AidA-I fehérje passanger domainje homopentamer, homoheksamer struktúrákká aggregálódik. Az aggregáció strukturális alapját nagymennyiségű béta szál jelenléte képezi. A szekréción során az AidA-I fehérje posttranszlacionális módosuláson megy keresztül, amely a másik fehérje, az Aah jelenlétéhez kötött. Ez a fehérje homológiát mutat egy másik autotranszporter, glikozilációt végző proteinnel, a TibC-vel (enterotoxigenic invasion locus B, lásd az ETEC adherenciánál). Mindkét fehérjében jelen van a heptasyl transferázokra jellemző konszenzus szekvencia. Korábban úgy gondolták, hogy protein glikoziláció csak az eukaryotákban zajlik, de a közelmúlt vizsgálatai igazolták, hogy mind az Archaeák-ban, mind a baktériumokban megfigyelhető protein glikoziláció. Ez a folyamat észlelhető az AidA- I protein esetében is. A protein szénhidrát összetétele 10,7%, heptóz monosaccharidok kapcsolódnak 19:1 arányban a fehérjéhez. A glikolizációs hely a VXNSGGG repetitív terület. Az AidA-I HeLa sejtekhez való tapadása egy 119 kD-s sejt felszíni fehérjén keresztül történik (gp119).

A DAEC törzsekben az AidA-I nincs jelen, valószínűleg AidA-I-hez hasonló autotranszporter fehérjék alakítják ki a diffúz adherencia mintázatot.

A sertések oedema betegségét létrehozó *E. coli* törzsek F18 és Stx2E struktúráinak expressziója együttesen fordul elő az AidA-I termelődésével.

Ag43 (antigen 43): a fehérjét a 70-es években figyelték meg SDS–PAGE és keresztezett immun elektroforézis alkalmazásával. A név onnan származik, hogy a 43-ik antigén volt, amelyet a coli külső membránjából készült membrán vezikulum elektroforézise során azonosítottak. Ez a molekula volt az első azonosított autotranszporter. Az Ag43 a sejt külső felszínén, nem kovalens kötéssel kapcsolódik az integrális külső membrán protein béta43-hoz, amely az autotranszporter membránban maradt béta domainje. A proteinben azonosították az

RGD (arg-gly-asp) motívumot, amely az integrin kötő fehérjékben, pl. a fibronectinben is jelen van. A motívum alapján felvetődött a fehérje szerepe a baktériumok adheziójában. Az Ag43 a baktérium sejtek autoaggregációjában is részt vesz. Megfigyelték, hogy az Ag43 expresszió a biofilm képződés esetén jelentősen fokozódik. Jelenléte elősegíti különböző fágok, a lambda P1 és P4 bejutását a coli baktériumokba. Az *E. coli* O157:H7 törzsek felszínén az Ag43 fehérjével homológ struktúra, a Cah (calcium-binding and heat-extractable autotransporter protein) van jelen. A két struktúra közötti homológia 69%-os. A Cah szintén az autoaggregációt és a biofilm képződést segíti elő.

Az oxydatív stressz hatására aktiválódó pozitív globális génregulátor, az OxyR az Ag43 expresszió erős represszora. Az ag43 transzkripcionális start helyén jelen lévő GATC szekvencia DNS metilációra érzékeny terület, a Dan (deoxi-adenosyne) metiláz a helyet metilálja, így megakadályozza az OxyR kötődését, így az Ag43 expresszió elindulhat. Az OxyR és a metilációs folyamat szabályozó hatása magyarázza az Ag43 expresszió különbségeit az egyes törzsekben.

IcsA (intracellular spread gene A) 1102 AA-ból álló autotransporter, a virG gén kódolja. Több plazmidon is jelen van (pWR100, pMYSH6000, pINV_F6_M1382, pCP301). A *Shigella flexneri* és a EIEC törzsek intracelluláris terjedését segítő virulencia faktor. Elősegíti a filamentosus actin bipoláris depozícióját és a kórokozó actin mediálta motilitását. Az emlős sejtekben elidítja az autofágiát az APG5L proteinhez kötődve. Az IcsB-vel interakcióba lépve az autofágia védekező rendszeréből való szabadulást is irányítja. ATP kötő, gyenge ATP-ase aktivitású. Komplexbe lép az ARP 2/3 és a NWASP (neural Wiskott-Aldrich syndrome protein) fehérjével és elindítja az actin molekulák összegyűlését. A vinculin-nal, profilinnal, cofilinnal, Cdc42-vel is kapcsolódik, amelyek az actin molekulák toborzásában töltenek be lényeges szerepet.

A protein transzportja SecA függő, és a belső membránon való áthaladáskor a signal peptid lehasad, a fehérje a periplasmikus térbe irányítódik. A C-terminális translocator domain (vagy béta domain) a külső membránba inzertálódik, béta hordó strukturát képezve hidofil pórúst alakít ki, amelyen át a passenger domain (alpha domain) a baktérium sejt felszínére kerül. Itt az extracelluláris rész lehasad a IcsP (SopA) enzim hatására és a fragmens az extracelluláris térbe jut. A hasadás az IcsA polarizált eloszlásában alapvető. Az IcsA polarizált, gradienst alkotó elhelyezkedése actin állványzat felépüléséhez vezet, és az actin farok segíti a kórokozók intracelluláris mozgását, hozzájárul az intercelluláris terjedéshez, a membránok áttöréséhez.

A SPATE fehérjék

A SPATE fehérjék szekretálódó autotransporter proteázok.

Tsh (temperature sensitive hemagglutinin), plazmidokon kódolt (pAPEC-1, pAPEC-O2-ColV, pYA3432), 1377 AA (amino acid)-ból álló, 140 kD méretű fehérje. Az *E. coli* és a *Shigella* speciesek által termelt serin protease autotransporter családtagok (SPATE család, serine protease autotransporters of the enterobacteriaceae), hasonlóan más bakteriális proteázokhoz konszenzus szerin proteáz motívumot tartalmaznak. 1994 óta ismert, hogy a SPATE család részt vesz a különböző *E. coli* pathotípusok által okozott betegségek kialakulásában. Nem patogén coli törzsekben SPATE-k jelenlétét nem mutatták ki. A SPATE fehérjék jelentős immunogenitást mutatnak és jelentős homológiájuk ellenére szubsztrát specificitásuk egymástól különbözik.

A Tsh volt az első, 1994-ben leírt SPATE, amelyet madár pathogén (APEC avian pathogenenic *E. coli*) *E. coli* törzsekben azonosítottak. Ezek a törzsek madarakban okoznak disszeminált fertőzést (perihepatitis, pericarditis, septicaemia). A fehérje hőmérséklet érzékeny haemagglutinin. A tsh gén a ColV típusú plazmidon a colicin V gén közelében helyezkedik el. A Tsh-t megtalálták emlős *E. coli* izolátumokban is. Az enzim hasítja a caseint és mucolytikus aktivitású. A hemoglobin mellett képes kötődni az extracelluláris matrix fehérjéihez is. Hozzájárul a fibrin depozitumok kialakulásához. Az adhesiv és a proteolitikus hatások a fehérje különböző domainjeihez kötődtek.

Ujabban sebfertőzésekből izolált *E. coli* törzsben is találtak a Tsh-val 99,9 %-ban azonos haemoglobin kötő protease-t (Hbp, haemoglobin binding protease). A hbp gén a Tsh-hoz hasonlóan szintén ColV típusú plazmidon kódolt. A Hbp protein részt vesz a hem környezetből történő felvételében, kapcsolatba lép a humán haemoglobinnal, degradálja a fehérjét és kötődik a felszabadult hem-hez. A Hbp azonban nem mutat haemagglutináló aktivitást, ebben a tekintetben különbözik a Tsh-tól.

Valamennyi SPATE szekréciója során a szignál peptid a belső membránon történő áthaladás során lehasad, az autotranszporter fehérje szakasz a periplazmikus térbe irányítódik. A C terminális transzlokátor domain ezt követően a külső membránba inzertálódik és hidrofil pórust lépez a membránban. A fehérje passenger domainje ezen a póruson keresztül további hasítás után a baktérium sejt felszínére kerül. A hasítást végző enzimek nem minden SPATE esetén ismertek.

SepA (*Shigella* extracellular protein, serin protease autotransporter) *Shigella flexneri* autotransporter, virulencia plazmidokon kódolt (pWR100, pCP301) 1364 AA-ból felépült fehérje. A SepA-t 1995-ben írták le. A fehérje homológ a Tsh-val és a *S. flexneri* egyik fő extracellularis fehérjéje. Ez is egy proteolyticus hatású autotransporter, amelynek szubsztrát spektruma részben hasonló a granulocyták által termelt catepsin G-hez (CTSG, a peptidáz S1 fehérje család tagja, a neutrophil granulocyták azurofil granulumaiban található, részt vesz a bekebelezett patogének elpusztításában és megemésztésében. Tripszin és kimotripszin szerű szerin proteáz enzim. Antibakteriális aktivitású, a Gram negatív baktériumokkal szemben, aktivitását az LPS gátolja. 11q11.2, 2743 bp, 255 AA, 28837 Da, 73 fehérje kapcsolat, 62 SNP, www.genecards.org). A sepA mucosa atrophiat és szöveti gyulladásos folyamatot okoz, részt vesz a szöveti invázióban. A fehérje szekréciója során bekövetkező lépések az előzőekben leírtak szerint történnek.

EspC (EPEC serine protease, alternatív nevek: Per-activated serine protease autotransporter, enterotoxin EspC, serine protease EspC- EPEC-secreted protein C). Számos *Escherichia coli* törzsben jelen van (O127:H6 strain E2348/69 / EPEC, *Escherichia coli* O157:H7 str., *Escherichia coli* M605, *Escherichia coli* B088, *Escherichia coli* O157:H7 str. 1125, *Escherichia coli* WV_060327, *Escherichia coli* FVEC1412, *Escherichia coli* M605, *Escherichia coli* O157:H7 str. EC1212, *Escherichia coli* O157:H7 str. 1044).

Valamennyi EspC 1300 AA körüli fehérje.

EspC az EPEC törzsek egyik fő autotransporter fehérjéje, 110kD méretű. A protein szekréciója során történő lépések az előzőekben említettekkel azonosak.

Attaching/ effacing léziókat okozó más baktériumokban is jelen vannak, azonban ezekben a fehérje nem szekretálódik. A fehérje az A/E léziót indukáló patogének virulenciájának egyik tényezője. Hasítja a fodrint, azonban nem idéz elő fodrin átrendeződést. Termelődését a perA transzkripcionális regulátor irányítja. Az irányító cascade egyik alapvető tényezője a Ler

(LEE encoded regulator). Az espC gén az EPEC törzsek kromoszómáján kódolt. Az EspC fehérje nem teljesen tisztázott hatású, cytopathias effektust kiváltó enterotoxin.

EspP (*E. coli* EHEC törzsek serine protease P enzimjei), a pO157 plazmidon kódolt autotransporterek. Négy változata az alfa, 1248 AA, béta 1248 AA, gamma 1247 AA, delta 1247 AA-ból álló proteinek. A fehérjék az O157:H7 (EHEC), O26:H-, O111:H-, ONT:-, O90:H8, O5:H-, O108:H25 törzsekből kerültek azonosításra (Uniprot adatbázis). A későbbiekben kimutatták az O111:H- törzsekben is. Az EspP-t 1997-ben írták le mint PssA fehérjét (protease secreted by STEC) az EHEC O157:H7 és az O26:H-, Shiga toxint termelő *E. coli* törzsekben. Hasonlóan más SPATE-khoz, ezek is kb. 104 kD méretű extracelluláris fehérjék. Az EspP és a PssA biológiai aktivitása homológiájuk ellenére több tekintetben különböző. Az EspP hasítja a pepsinA-t és az emberi V-s alvadási faktort. Az V-s faktor degradáció hozzájárulhat a haemorrhagias colitis során kialakuló mucosalis vérzésekhez. A PssA szintén szerin protease aktivitású és cytotoxicus a Vero (verda reno, eszperantó, zöld vese) sejtekre. Proteolitikus aktivitása közrejátszhat a mucosalis infekció patogenezisében. A szekréció mechanizmusa azonos az előzőekkel.

Pic (protein involved in intestinal colonization) az *Enterobacteriaceae* család tagjai, a *Shigella flexneri* és az enteroaggregatív *E. coli* által szekretált autotranszporter fehérjeje. Az *Escherichia coli* O44:H18 (strain 042 / EAEC), és *E. coli* O6, *Shigella flexneri* (SigA) és UPEC törzsekben kerültek azonosításra. A fehérje mucinolytikus aktivitású, hemagglutinációt és a baktériumok szérummal szembeni rezisztenciáját közvetíti, továbbá részt vesz a bélrendszeri colonizáció létrejöttében. A proteáz fontos a bél mucus rétegének penetrációjában. A Pic volt az EAEC törzsekben másodikként azonosított SPATE tag. A Pic az EAEC törzsek kromoszómáján lokalizált. A fehérje azonos a shigellákban kimutatott Shmu (*shigella* mucinase) fehérjével, amely a shigella she (*Shigella flexneri* element, PAI, kromosomális elhelyezkedésű, lateralisan acquirált, integrálódott patogenicitási sziget) területén lokalizált. A pic (she) gén egyedi az autotransportereket kódoló gének között. A Pic és a Set1 gének ugyanazon a kromoszómális locuson kódolódnak, de az ellenkező orientációjú DNS szálon. A Set1 A-B típusú enterotoxin (*Shigella enterotoxin1*), amely a *S. flexneri* 2A törzsben termelődik. Egy 20kD-os katalitikus A (setA génen kódolt) és öt 7kD-os B alegységből (setB génen kódolt) épül fel és toxicus hatása ionszekréció változással áll összefüggésben. A pic gént környező szekvenciák különböznek az EAEC és a *Shigella flexneri* törzsekben. A *S. flexneri*-ben a she PAI locus még egy másik SPATE-t, a SigA-t is kódolja (ez a Pet-hez hasonló autotranszporter, l. később). A she PAI mellett a *S. flexneri* 2A-ban jelen van még egy instabil, multiplex antibiotikum rezisztenciát közvetítő PAI szerű génterület és az újabban leírt aerobactin vasszorbálási rendszert kódoló Shi-2 PAI génsziget.

Újabban az UPEC törzsekből is izoláltak Pic homolog proteint (PicU), amelynek aminosav homológiája 96%-os a Pic-vel. A PicU is egy szekretált protease, amely hozzájárul a hólyag colonizációhoz és fokozott neutrofil infiltrációt vált ki a bél epithéliumban és a submucosában. A PicU a Vat és Sat autotransporterekkel együtt hozzájárul az UPEC törzsek patogeneziséhez. A szekréció mechanizmusa azonos az előzőekkel.

Sat (secreted autotransporter toxin) serine protease autotransporter, 1295 AA-t tartalmaz, 107 kD molekulatömegű. Az UPEC coli törzsekből (*E. coli* CFT O73) izolálták. A vonatkozó gén lokalizációja kromoszómális, a PAI II területén található. Általában az akut pyelonephritist okozó coli törzsekben van jelen. A Pet-hez hasonlóan serin protease aktivitású, cytopathias hatást gyakorol a Vero vesesejtekre, a HK-2 hólyag és a Hep2 sejtvonalakra. A sejtek

elongációja, lekerekedése, leválása jön létre a sejtkultúrában. Sat hatására a hólyag és vesesejtekben vakuolizáció alakul ki. A Sat a felső húgyúti infekciók során kialakuló vesekárosodás patogenezisében szerepel. A szekréció mechanizmusa azonos az előzőekkel.

Pet (plasmid-encoded toxin) szintén szerin proteáz autotransporter, 1998-ban írták le az EAEC törzsekben, mint hőlabilis szekretált enterotoxint. A vonatkozó gén a 65 MDa méretű pAA2 plazmidon (aggregative adherence-related plasmid of EAEC strain 042 Escherichia coli O44:H18) az AAF fehérjét kódoló gén szomszédságában helyezkedik el. A proteáz 1292 AA-t tartalmaz, enterotoxikus és citotoxikus aktivitású. A citopátiás hatás kialakulásához szükséges a toxin gazda sejtbe történő internalizálódása. Ehhez a folyamathoz nem szükséges a szerin proteáz aktivitás. A Pet toxin a fodrin és a spectrin diszrupcióját előidézve citoskeletális változásokhoz és az epithel sejtek lekerekedéséhez vezet. A szekréció mechanizmusa azonos az előzőekkel.

SigA-t eredetileg a *Shigella* patogén sziget területén (kromoszómálisan) kódolt IgA protease szerű szekretált proteinként írták le. Orientációja a Pic-hez képest fordított. A SigA szekretált serin protease, amely citopátiás hatású a Hep2 sejtekre. Toxicus hatásai közé tartozik, hogy *S. flexneri* 2A fertőzés során stimulálja a folyadék akkumulációt a bélben. 1285 AA-t tartalmaz. A proteáz bontja a kazeint és a fodrint. A szekréció mechanizmusa azonos az előzőekkel.

Vat (vacuolating autotransporter toxin) az *Enterobacteriaceae* család 1376 AA-t tartalmazó, 148,3 kDa molekulatömegű, PAI kromoszómális területen a thrW tRNS gén szomszédságában lokalizált szerin proteáz autotranszportere. A Vat-ot uropatogén *E. coli* CFT073 (UPEC), az *E. coli* O45:K1 (strain S88, ExPEC), neonatalis meningitist okozó *E. coli* RS 218 (NMEC) és az *E. coli* O1:K1 (APEC) törzsekben írták le. A Vat intracelluláris vakuolumok keletkezését indukálja. A citotoxikus hatás hasonlít a *Helicobacter pylori* VacA toxinjának hatására.

A Vat 75%-os homológiát mutat a Tsh hemagglutininnal (lásd korábban) és a *H. pylori* Vac A (vacuolation toxin, vakuolizáló hatású toxin) fehérjéjével. Úgy gondolják, hogy a Vat elősegíti az *E. coli* törzsek bejutását, majd túlélését a véráramban. Igazolódott, hogy invazív *E. coli* törzsekben nagyobb gyakorisággal van jelen a Vat protein, mind intestinalis, mind uroinfekcióval járó esetekben.

Az *E. coli* törzsekben azonosítottak néhány más SPATE-t is. Ezek közé tartozik az Eib A, C, D, E IgG kötő fehérje (*E. coli* immunoglobulin binding protein, pl. ECOR-9 coli törzs), amelyet egészséges gyermekből izoláltak. A későbbiekben ezeket a fehérjéket T5SS Vc szekretált proteinként sorolták be. Az EibA, C egymással 99,4%-os azonosságot mutatott, valamint minkettő homológ az IgA1 proteázokkal, amelynek alapján úgy gondolják, hogy funkciójuk az immunoglobulinok (az IgG Fc részéhez kötődnek) megkötése és degradációja. Két további SPATE családtag kapcsolatot mutat a LEE negatív STEC (EHEC) törzsek virulenciájával. Az EspI kromoszómálisan, a PAI lokusz területén inzertálódott gén és az *E. coli* O91:H- 4797/97 törzsben került szonositásra. A másik az EpeA (*E. coli* /EHEC/ plasmid encoded autotransporter protease), az O113:H21 EH41 coli törzs nagy virulencia plazmidján (pO113) kódolt serin protease autotransporter faktor. Az Esp1 pepsint degradál, valamint emberi plazma jelenlétében az apolipoprotein A-1-t képes hasítani. Az Epe mucináz aktivitású és szintén képes a pepsin hasítására. Az Esp1 és az EpeA 58%-ban homológok.

Az ETEC törzsekben is találtak más autotranszporter fehérjét, az EatA-t (ETEC autotransporter A). Ennek specifikusa a SepA-hoz hasonló. Ez az autotransporter is hozzájárul a mucosalis destrukcióhoz, leukocita infiltrációhoz és a folyadék akkumulációhoz. Az autotransporter toxin jelenléte azonban csak járulékos szerepű és a virulenciát erősíti.

VI. típusú szekréciós rendszer, Type VI secretion system, T6SS

A VI-s típusú szekréciós rendszert 2006-ban azonosították a *V. cholerae*-ben és a *P. aeruginosa*-ban, de a rendszer tagjait azóta megtalálták állati, növényi, emberi patogénekben és tengeri baktériumokban. A rendszer több komponensű, komponenseit egy gén cluster kódolja, amely a különböző törzsekben különböző módon szerveződik. A cluster eredeti neve IAHP (IcmF / intracellular multiplication F/ - associated homologous proteins). A gén cluster terméke 12-25 fehérje. A legtöbb T6SS clusteren belül megtalálható a ClpV (caseolytic protease) ATP-ase, a rendszer alap komponense, amely a szekréciós rendszer motorjának tekinthető. A rendszer további tagja az IcmF fehérjével homológ protein. Az IcmF a Gram negatív baktériumok T4SS rendszerének komponense. Más T4SS génekkel a T6SS tagoknak nincs azonossága. A *V. cholerae* IAHP (IcmF associated homologues proteins) clusterének területén jelen van a vas (virulence associate secretion) gén terméke (vasK), amely az IcmF fehérjével homológ. A vas gén rendszer szekretált termékei a Hcp fehérje (28kD, haemolysin A co-regulated protein) és a VgrG (vegetalising factor related G) fehérje. A VgrG fehérje egyrésze injektálódhat az eukaryota sejtbe, ahol tropomyosin domainje révén actin filamentális változásokat okoz, de jelen lehet az extracellularis milióban is, ahol adhezív funkciót tölthet be, több bakteriális adhezinnel, fibronectinnel rokon szerkezeti eleme révén. Az *E. coli* Vgr fehérje 633 AA-t tartalmaz. Az *E. coli* O9:H4-ben azonosították.

A VI-os rendszeren szekretálódó proteinek nem tartalmazznak N terminális szignál szekvenciát, így nem a Sec rendszeren keresztül szekretálódnak a citoplazmából.

VII. típusú szekréciós rendszer, Type VII secretion system, T7SS

A T7SS-t a humán kórokozó Mycobacteriumokban írták le. A baktériumot egy impermeábilis burok védi, amely egy belső citoplazma membránból, egy peptidoglikán rétegből, egy arabinogalaktán rétegből áll, majd ezt követi a külső membrán, amely kovalenesen kötött, szorosan összekapcsolódott hosszú láncú mycolsavból épül fel, valamint nem kovalensen kapcsolt rövidebb lipidekből, amelyek lényegesek a patogenitás szempontjából. Ezen a zárt membrán rendszeren keresztül történő transzport folyamatokhoz a baktérium többféle szekréciós rendszert használ, az általánosabb SecA1 mediált utat, egy alternatív SecA2 utat, a Tat rendszert és egy speciális szekréciós utat, a VII típusú szekréciós rendszert (alternatív elnevezések: ESAT6 -early secreted antigenic target, SNN, ESX-early secretory antigenic target 6-ESAT-6 system 1 /ESX secretion apparatus/).

A T7SS rendszer létezését eredetileg bioinformatikai eszközökkel jelezték előre, bizonyos génclusterok génjeinek azonosítása alapján. Ezek olyan szekretált proteinek kódoltak, amelyekből hiányzott a szignálszekvencia és egy clusterben helyezkedtek el membrán proteinnel, ATP-ázokkal, chaperon fehérjékkel. A *M. bovis* BCG vakcina törzset szekvenálva az ESX1 cluster mutációs analízisével megerősítették a rendszer szerepét a Mycobacteriumok virulenciájában. A mycobacterialis genom akár öt T7SS génclusteret is tartalmaz. Ez a géncluster jelen van a rokon patogének közül a *Corinebacterium diphtheriae*-ben és a *Nocardia*-kban, de rokon génclustereket találtak más patogén és nem patogén Gram pozitív speciesekben, amelyekben mycomembrán nem található, így pl. *Streptomyces*-kben, *Firmicutes*-kben, *Clostridium*-kban, *S. agalactiae*-ben, *Listeria monocytogenes*-ben, *Sta. aureus*-ban. A jelenlegi modell szerint a transzlokációs csatornát a belső membránban az Rv3877 integráns membránfehérje alakítja ki, a mycomembránban pedig jelenleg ismeretlen protein alkotja. Chaperon szerű ATP-ázok (Rv3871, Rv3868) kapcsolódnak a belső membrán fehérjéhez és ezek C terminális végükön effektor fehérjéket kötnek, amelyek a rendszeren keresztül heterodimerként szekretálódnak.

A T7SS rendszer is rendkívül komplex, multiplex komponensekből épül fel és sokféle substrátja létezik. A rendszernek sok paralógja figyelhető meg, mind a mycobacteriumokban, mind a Gram pozitív baktériumokban. Az első T7SS által szekretált, megismert fehérje egy 6 kD-s struktúra volt, az ESAT6. A fehérje partner molekulája egy 10 kD-s protein (CFP10, 10 kDa culture filtrate antigen). A BCG törzsben az ESAT6 nem termelődik és többek között ez is felelős az attenuációért. Mind az ESAT6, mind a CFP10 a WXG 100 fehérjecsalád tagja, amelyek 100 aminosavból állnak, helikális felépítésűek, és jellegzetes WXG motívumot (Trp-XAA-Gly) tartalmaznak. Eddig 23 ilyen szekretált, kis molekulatömegű proteint azonosítottak. A fehérjék immunodominans T sejt antigének, génjeik *esx* gének (A-W). Ezek tandem páronként 11 locusban rendeződnek, 5 ilyen génlocus, az ESX 1-5, határosak a szekréciós gépezet komponenseivel. A szekréciós gépezet génjei által kódolt fehérjékre jellemző a prolin-glutaminsav (PE) és a prolin-prolin-glutaminsav (PPE) szekvencia. A szekréciós mechanizmus működéséhez a kromoszóma más területén elhelyezkedő gének által kódolt fehérjék is szükségesek pl. az *rv3616c*, és az *rv3614c* gének.

A fehérjék nomenklaturája új, korábban ESX 1-5, *rv*, valamint számokkal kerültek jelölésre. A *rv3871* a jelenlegi nomenklatura szerint *eccCb*, az *rv3868* *eccA*, az *rv3877* *eccD*.

A fehérjék közül az *eccA* AAA+ATP-ase (ATPases Associated with diverse cellular Activities), az *eccB* 1 (ESX conserved components) tm (transmembrán) domainnel rendelkező transzmembrán fehérje (*rv3869*), *eccCa,b* FtsK/SpoIIIE-szerű fehérje (rokonságot mutat a filamentation temperature sensitive/chromosome segregation proteinnel, ami DNS translocase, sejtosztódást szabályozó géncsaláddal. A család mintegy 20 fehérjéből áll, az osztódó sejt közepén kialakuló septális gyűrűbe, az ún. divisomába rendeződnek az osztódó baktérium sejt középső részén. Az osztódó baktériumokat elválasztó szeptum kialakulásának irányítói. Mutációjuk esetében 30 °C-on normálisan szaporodik a törzs, 42 °C-on nem szaporodik és filamentosussá válik, elpusztul. Innen ered az *fts* elnevezés. Tarry M, Arends R, Roversi P, Piette P, Sargent F, Berks BC, Weiss DS, Lea SM. The *Escherichia coli* cell division protein and model Tat substrate SufI (FtsP) localizes to the septal ring and has a multicopper oxidase-like structure J Mol Biol 2009, 386, 504–519), 1-3 tm-vel rendelkező transzmembrán fehérje (*rv3870,3871*), *eccD* 10-11 tm domainnel rendelkező fehérje, korábban *rv3877*, *eccE* 2 tm-vel rendelkező transzmembrán fehérje (korábban *rv3882c*), *mycP* subtilisin szerű szerin proteáz (mycosin), 1 tm domainnel rendelkezik.

Az ESAT-6 és CFP-10 mellett még négy ESX1 (early secretory antigenic target 6 (ESAT-6) system 1 secretion apparatus) által transzportált produktumot azonosítottak, az Esp (ESX secretion associated protein) A, B, R, és a *Mycobacterium marinum* homolog *rv3864-t*.

Külső membrán vezikulumok révén történő szekréció

A multiprotein komplexeken kívül a Gram negatív baktériumok külső membrán vezikulumok képzésével is szekretálnak különböző anyagokat. A külső membrán egy része egy gömbalakú struktúrát képezve kitüremkedik és bezár periplazmikus anyagokat. Ezekben a vezikulumokban többféle immunmoduláló virulencia faktort sikerült kimutatni. Ezek közül néhány direkt módon képes hozzátapadni, majd intoxikálni a gazdaszövetet. Az ilyen vezikulum képződés különböző stressz tényezők hatására, mint általános válaszreakció, vagy szelektív speciális karboproteinek célbajuttatása céljából egyaránt kialakulhat.

Pathogenicitási szigetek

(Xu J-G, Cheng B, Wen X, Cui S, Ye C. High-Pathogenicity island of *Yersinia* spp. in *Escherichia coli* strains isolated from diarrhea patients in China. J Clin Microbiol 2000, 38, 4672–4675, Perna NT, Mayhew GF, Posfai Gy, Elliott S, Sonnenberg MS, Kaper JB, Blattner FR. Molecular evolution of a pathogenicity island from Enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7. Infect Immun 1998, 66, 3810–3817, Clarke MB, Sperandio V. Events at the host-microbial interface of the gastrointestinal tract III. Cell-to-cell signaling among microbial flora, host, and pathogens: there is a whole lot of talking going on. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2005, 288, G1105–G1109, Carniel E. The *Yersinia* high-pathogenicity island: an iron-uptake island. Microbes and Infection, 2001, 3, 561–569).

Shi-1 vagy **She**: a *S. flexneri* 2A szerotípusában található kromoszómális lokalizációjú 46 kb méretű, a kromoszómális genom 3052464 és 3099120 bp közötti területén helyezkedik el. A SheT1 egy enterotoxint és két autotransportert, a ShigA-t és a Pic-t kódolja. A patogén sziget a pheV tRNS lokusz területére inzertálódott.

Shi2: a *S. flexneri* 2A tartalmazza, kromoszómális lokalizációjú, 24 kb méretű, 3806404 - 3831722 bp-k között helyezkedik el a genomban. A vasfelvételt mediáló gént, az aerobactint és a colicin 5 elleni védőrendszer elemeit kódolja. A patogén sziget a SelC tRNS gén lokusz területére inzertálódott. Az aerobactin génnek átvihető elemekre jellemző tulajdonságokkal rendelkeznek, megtalálhatók plazmidokon, így a pColV és az F1 plazmidokon az *E. coli* és *Salmonella* törzsekben.

Shi3: *S. boydii* patogenitási sziget, kromoszómális lokalizációjú, 21 kb méretű, 1-20962 bp között helyezkedik el a genomban. Funkcionális aerobactin operont tartalmaz. A patogén sziget a pheU tRNS lokusz területére inzertálódott. Az Shi3 különbözik az Shi2 területén lévő aerobactin operontól. Az Shi3-ra az jellemző, hogy egy 6 kb delécio figyelhető meg benne, amelyen a cadaverinA lysin dekarboxylase enzim található. A cadaverin a lysin dekarboxilációjából keletkezik és gátolja a Shigella törzsek enterotoxikus aktivitását. Az Shi3 delécio így elősegíti a *Shigella* törzsek virulenciáját. Az *E. coli* K-12 genomjában az Shi3-val rokon terület tartalmazza a cadA lysin dekarboxylase enzimet.

Srl (*Shigella* resistance locus): a *S. Flexneri* 2A szerotípusban található PAI, kromoszómális lokalizációjú, pozíciója 1-66714 bp-ok között, mérete 66 kb. Streptomycin, ampicillin, tetracyclin rezisztencia géneket kódol, valamint egy komplett vas felvételi, ferri dicitrát rendszert. A SerX tRNS lokusz területére inzertálódott.

LEE patogenicitási sziget

A baktériumok sejtfelszínhez történő tapadását és a bélepithel sejtek felszínének lecsupaszítást eredményező léziók (attaching and effacing lesion A/E) kialakulásában alapvető a LEE patogenicitási sziget területén kódolt fehérjék szerepe. Ez a fajta lézió mind a STEC O157, mind néhány más STEC termelő törzs típusos patogén sajátossága, és ezek a léziók különböző típusú sejteken is megfigyelhetők. Ilyen léziók jellemzők továbbá az EPEC törzsekre is. A lézió lényege, hogy az intestinális epithel sejtek mikrovillusai degenerálódnak és a sejtek felszíne csupaszvá válik, így a baktériumok szorosan tapadnak a sejtekre és a sejten belül a cytoskeleton struktúra jellemezően átrendeződik a baktériumok tapadásának helyén. Ez a nagyfokú átszerveződést mutató cytoskeletális struktúra aktinból, tallinból ezrinből és alfa aktininből épül fel. Az enterohaemorrhagias *E. coli* törzsek (EHEC) közé tartoznak a

STEC termelő, O157 plazmidot tartalmazó, O157 szerocsoportok, de ide tartoznak a STEC termelő O26 és O111 szerocsoportok is. Ezek valamennyien létrehozhatnak A/E léziókat. Az EPEC törzsek epithel sejtekhez való tapadása több szignál átviteli út aktiválásán keresztül okozza A/E léziókat, ionszekréción változásokat és bakteriális inváziót. Az EPEC törzsekben az A/E léziók kialakulásáért felelős gének a 35,6 kb méretű, kromoszómális lokalizációjú pathogenicitási szigeten, az ún. locus of enterocyte effacement (LEE, bélsejtek felszínének lecsupaszításáért felelős génterület) helyezkednek el. A locus területén 41 open reading frame (ORF, nyitott leolvasó keret) található. Itt kódolódnak a III-as típusú szekréción szisztéma (TTSS) fehérjéi, transzregulátorok, adhaesios struktúrák (intimin, TIR), chaperonok, szekretált, transzlokálódott proteinek. A TTSS 5 fő effektora a TIR, az Esp F, G, H és a MAP fehérjék. A LEE locuson kívül is kódolódnak TTSS effektorok, a Cif, az nlcA/EspI, a tccP/Esp F altípus és az EspJ.

A locus mind az EPEC, mind az O157 *E. coli* törzsekben szekvenálták és több gén funkciójára is következtettek a szekvenciákból. Mind az O157, mind az EPEC törzsek felépítése, gén sorrendje és funkcionális szerveződése hasonló. Az EPEC törzsekben az LEE terület kissé nagyobb méretű.

A LEE területén megkülönböztethetők bizonyos régiók. A terület egyik végén a szekréción kerülő proteinek kódolódnak, ilyenek az EspA, B, D, (*E. coli* secreted protein), amelyek a jelátvitelhez és az A/E aktivitáshoz szükségesek. A locus másik végén található a III-as típusú szekréción apparátus, amely szükséges a fehérjék, így az Esp A,B, D szekréciónjához. A kettő közötti, harmadik területen található az EAE, az intimin kódoló génterület. A protein egy külső membrán fehérje, amely a szoros tapadás kialakításához szükséges. Ugyanitt helyezkedik el a TIR fehérjét kódoló gén is (translocated intimin receptor), amely az epithelialis sejtekbe átkerülve az intimin receptorává válik.

A pathogenitási sziget területén kódolódo számos gén pontos funkciója még nem ismert.

Az EPEC és az O157 EHEC törzsek LEE locusának számos génje jelentős fokú homológiát (átlagosan 93%) mutat, de több különbséget is megfigyeltek. Ezek elsősorban a szekretálódott proteinek génjeiben (EspA, B, D), a TIR területeken és a sepZ (secreted protein) génrégiókban észlelhetők. Nyilvánvaló az is, hogy az A/E léziók az EPEC és az EHEC törzsekkel való fertőződés során különböző jelutakon át jönnek létre. Az EPEC törzsek LEE locusának génjei az eukaryota sejtekkel történő kontaktus után aktiválódnak. Az EspA protein csőszerű struktúrát, translocont képez, amelyen keresztül több protein, az Esp B, D és a TIR átkerül az eukaryota sejtbe. Az eukaryota sejtbe került TIR tirozin aminosavakon foszforilálódik és inzertálódik az eukaryota sejtek membránjába, ahol receptor struktúrát képez az intimin számára. A membránba inzertálódott változat aktin akkumuláció fókusz pontjává válik és szignalizációs folyamatokat elindítva a sejtben számos pathofiziológiai változást eredményez. Ezek közé tartozik a foszfolipáz C, a protein kináz C, a myosin könnyű lánc kináz aktivációja, Ca^{++} felszabadulása az intracelluláris raktárakból és membránpotenciál változások. Az említett enzimek aktivitás változása jelentős cytoskeletális struktúraváltozáshoz, valamint különféle ionáramlások létrejöttéhez vezet, kialakítva az EPEC fertőzött sejtekre jellemző képet.

Az *E. coli* O157 EHEC törzs is analóg struktúrát alakít ki. Azonban *E. coli* O157 EHEC törzsekkel való fertőzés során az A/E léziói lassabban alakulnak ki, mint az EPEC fertőzés esetén, és a TIR tirozin foszforilációs mintázata is különbözik. Az EHEC törzsekben a TIR 474 pozíciójú tirozinja szerinre substituálódott. A TIR szekréciónban megmutatkozó különbségek magyarázhatják az O157 törzsek csökkent invazivitását, a sepZ gén különbségei pedig hozzájárulnak az EPEC és O157 EHEC törzsek TIR szekréción különbségeihez. A sepZ

fehérje 98-100 aminosavból áll, az eukaryota sejtbe kerülve modulálja a III-as típusú szekréciós rendszer, így a TIR működését.

A két enterális kórokozó *E. coli* törzs fehérjéi között megfigyelhető homológia csak 71%-os. Az intimineknek antigenetikus sajátágaik és DNS szekvenciájuk alapján több típusa is létezik.

Az O126 és O111 STEC törzsek intiminjeinek homológiája igen nagyfokú, de az O157-vel összehasonlítva kisebb, csak kb. 60%-os. Hasonlóan, a különböző STEC szerocsoportok között is jelentős különbségek vannak a TIR molekulák aminosav sorrendjében és antigenitásban. Az intimin és TIR molekulák szekvencia különbségei magyarázzák a különböző STEC törzsek adhezív sajátságainak és betegséget okozó képességének különbségeit.

A LEE locus működésének szabályozása is befolyásolja a STEC törzsek virulenciáját.

Az LEE régió 5 fő operonja a következő: LEE 1, 2, 3, 4 (TTSS), 5 (TIR).

Az LEE gének szabályozása komplex, LEE kódolt és nem LEE kódolt regulátorok is részt vesznek benne. Az általános non LEE kódolt regulator a H-NS (histone-like nucleoid-structuring protein) transzkripció faktor (hiszton szerű fehérje, a hns gén kódolja, homodimer, 136 AA), amely represszorként működik, és az IHF (integration host factor), amely aktivátor.

A quorum sensing (QS) rendszer a baktériumok sejt-sejt interakciót közvetítő, signalizációs rendszereket érzékelő apparátusa, amely számos hormonális vagy egyéb molekulát képes felismerni és erre génexpresszió változással reagálni. A mechanizmus alapvető a virulencia gének szabályozásában az enterális coli fertőzések során, pl. az O157 EHEC HUS fertőzések esetén is. A quorum sensing rendszer szabályozza az LEE gének, az STX1, 2, a flagella regulon (flhDC, master motility operon, az FlhD és FlhC proteinek a class II flagellaris promoter /FlhD₂C₂/ heterotetramer transcriptionalis activatorai, az FlhD az FlhC nélkül a sejtosztódás represszora) és több más gén expresszióját.

A QS rendszer alapvető eleme a LuxS (luminescence expression) gén és terméke, amely az s-adenosyl-methionin metabolismusában vesz részt. A ribose-homociszteint konvertálja homociszteinné és 4,5-dihidro-2,3-pentanedionná. A QS regulátor rendszer képes felismerni az intestinalis környezetet és aktiválni azokat a géneket, amelyek a kolonizációhoz szükségesek. Az autoinducer molekulák, amelyek révén az EHEC törzsek érzékelik a vastagbél környezetet (autoinducer AI3) epinephrin és norepinephrin analógok, amelyek bekapcsolják a patomechanizmusban alapvető géneket.

A LEE gének LEE locus területén található regulátorai közé tartozik a Ler (LEE encoded regulator) és a GrlA (global regulator of LEE activator). A Ler szükséges a GrlA aktivációjához és a két regulátor kölcsönösen indukálja egymás expresszióját, gátolva a H-NS által közvetített repressziót.

Az EPEC törzsekben az LEE gének regulációját egy plazmidon elhelyezkedő lókus, a PerA-C (plasmid encoded regulator) is szabályozza, amely aktiválja a Ler transzkripcióját. Ez azután elindítja más LEE gének, így az EspA, B és D szekretált proteinek transzkripcióját. Az EHEC törzsekben nincs jelen perA-C locus, itt a LEE gének aktivációja a Ler révén történik. Az EPEC törzsekben a LEE lókus aktivációja a vékonybél sejtjeihez történő adhézió révén indul el, az O157 EHEC törzsekben pedig a vastagbél epithelialis sejtjeihez történő adhézió indítja el a lókus aktiválódását. Az intimin (eae) minden bizonnyal valamennyi STEC O157 izolátumban expresszálódik. A non-O157 STEC törzsek csökkent virulenciája összefüggésben állhat az intimin expresszió hiányával.

Emberi O157 és nem O157 STEC törzseket vizsgálva azt találták, hogy valamennyi O157 és közel 90% nem O157 törzs hordozta az eae gént. Állati, nem O157 izolátumokban azonban a

génterület csak kevesebb, mint 50%-ban volt jelen. Egészséges állatokból származó STEC törzsek mindössze 1-4 %-a tartalmazta az eae gént. Emberi fertőzésekben izolált bovin STEC törzsekben azonban 92%-ban figyeltek meg eae gént. Általában azt tartják, hogy az emberi megbetegedésekből izolált non O157 STEC törzsek gyakran hordozzák az eae gént, az állati non O157 STEC izolátumok pedig ritkábban. Az EPEC, az ETEC és az EHEC törzsek azonban más adhéziós struktúrákat is tartalmaznak. A STEC O157 törzsekben jelen vannak a pO157 plazmidon kódolt fimbriális adhaesinek, amelyekkel a baktériumok különféle sejtekhez, így pl. a Henle 407 (embryonális intestinalis epithelial sejt vonal), és HEp 2 sejtekhez képes tapadni. Az EAggEC és EPEC törzsek nagy plazmidjainak AAFI és bfp clusterei is tartalmaznak fimbriális géneket. A pO157 60 MD plazmid variáns azonban nem tartalmaz fimbriális génstruktúrákat. Egyes fimbriális gének lehetnek kromoszómálisan kódoltak is. Az O157 izolátumok egyes külső membrán proteinjei szintén elősegítik a törzsek bizonyos epithelialis sejtekhez (Henle 407, HeLa) történő adherenciáját. Az adherenciában közreműködő Iha gén (Irg homolog adhesin génje) homológ a *V. cholerae* IrgA (Iron regulated protein) génjével és minden O157 izolátumban jelen volt, valamint 80%-ban megtalálták az eae pozitív non O157 emberi izolátumokban is. Az *E. coli* O157 EHEC törzsekben leírtak ún. „log jam pattern” (torlódási mintázat) mintázatot, amely a baktériumok adherenciáját és felhalmozódását mutatta a sejtjunktóknál ileo-coecalis sejt kultúrákban (HCT-8). Ez a mintázat nem kizárólag a STEC O157 sejtekre volt jellemző, előfordult más patogén coli törzsek esetében is. Úgy gondolják, hogy a log jam az intestinalis kolonizáció alap adherencia mechanizmusa lehet. O111:H2 szerotípusú HUS kitörésből izolált törzsek a STEC törzseknél korábban nem észlelt aggregatív adherencia mintázatot mutattak. Specifikus PCR primerekkel EAggEC génszakaszok voltak kimutathatók a törzsekben (eae és pO157 negatív subtípusok voltak). Úgy gondolják, hogy az aggregatív adherencia képesség ugyanúgy lehetővé teszi a bélrendszer kolonizációját, mint az eae pozitivitás. Néhány megfigyelés arra utal, hogy a lipopoliszacharid (LPS) indirekt módon hatást gyakorolhat az adhesivitásra. LPS elleni antitestek gátolták az O157 STEC törzsek adherenciáját Henle 407 sejtekhez. Az LPS deficiens mutánsok hiperadherenciát mutatnak HEp 2 sejtekhez. Valószínű, hogy az LPS struktúra elfedhet bizonyos adhezív molekulákat a baktériumok felszínén, esetleg fiziko-kémiai hatások, töltés, vagy hidrofobicitás révén csökkentheti az adherenciát. Még jelenleg is tisztázatlan számos részlet az O157 és nem O157 STEC törzsek adhéziós mechanizmusait illetően.

Toxinok

(Riley LW, Remis RS, Helgerson SD, McGee HB, Wells JG, Davis BR, Hebert RJ, Olcott ES, Johnson LM, Hargrett NT, Blake PA, Cohen ML. Hemorrhagic colitis associated with a rare *Escherichia coli* serotype. N Engl J Med 1983, 308:681–685, Karmali M, Steele Bt, Petric M, Lim C. Sporadic cases of haemolytic-uraemic syndrome associated with faecal cytotoxin and cytotoxin-producing *Escherichia coli* in stools. Lancet 1983, i: 619-620, Eidels IL, Proia RL, Hart DA. Membrane receptors for bacterial toxins Microbiol Rev 1983, 47, 596-620, Qadri F, Svennerholm A-M, Faruque ASQ, Sack RB. Enterotoxigenic *Escherichia coli* in developing countries: epidemiology, microbiology, clinical features, treatment, and prevention. Clin Microbiol Rev 2005, 18, 465–483, Proulx F, Seidman EG, Karpman D. Pathogenesis of Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome. Pediatr Res, 2001, 50, 163–171, Sandvig K, van Deurs B. Transport of protein toxins into cells: pathways used by ricin, cholera toxin and Shiga toxin. FEBBS Lett 2002, 529, 49-53, Sandvig K, van Deurs B. Entry of ricin and Shiga toxin into cells. Molecular mechanisms and medical perspectives. EMBO J 2000, 19, 5943-5950, Bielaszewska M, Köck R, Friedrich AW, von Eiff C,

Zimmerhackl LB, Karch H, Mellmann A. Shiga toxin-mediated hemolytic uremic syndrome: time to change the diagnostic paradigm? PLoS ONE 2007, 2 (10), e1024, Hussein HS. Prevalence and pathogenicity of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in beef cattle and their products. J Animal Sci 2007, 85, E63-72, Lord JM, Roberts LM. Retrograde transport: Going against the flow. Current Biology 1998, 8: R56–R58, Wassmer T, Attar N, Harterink M, van Weering JRT, Traer CJ, Oakley J, Goud B, Stephens DJ, Varkade P, Korswagen H, Cullen PJ. The retromer coat complex coordinates endosomal sorting and dynein-mediated transport, with carrier recognition by the trans-Golgi network. Developmental Cell, 2009, 17, 110–122).

A legjobban karakterizált virulencia faktorok, általában a tenyészetek felülúszójából kerülnek tisztításra és elemzésre. Ezekből készülnek toxoid vakcinák, illetve különböző adjuvánsok. A gazdasejteket különféle mechanizmussal károsítják, gyakran enzimatikus folyamatok során. Az exotoxinok leggyakrabban proteinek és a baktériumok a folyékony táptalajokban szekretálják őket. Az endotoxin nem fehérje természetű lipopolisacharid (LPS), amely alapvetően szénhidrátokból épül fel. Enzimatikus aktivitása nincs és általában nem szekretálódik. Az LPS alapvető komponense a Gram negatív baktériumok szerkezetének. Általános értelemben nem tekinthető bakteriális virulencia faktornak. A gazdaszervezetben azonban aktiválja az immunrendszert, a citokinek termelődését, elsősorban a membrán Toll-like receptor 4-hez (TLR 4) (és a citoplazmikus NOD2 struktúrákhoz) történő kapcsolódás révén (Fiziológiai és orvosi Nobel díj 2011, **Dr. Bruce A Beutler**, How Mammals Sense Infection: From Endotoxin to the Toll-like Receptors. Nobel Lecture by Bruce A. Beutler, 2011 www.nobelprize.org)



Bruce Beutler

A kép forrása: Internet

A kapcsolódás komplex és többféle mechanizmussal történhet. Létrejöhethet az LPS kötő fehérje, a CD14, az MD2 (Ly96, Myeloid-differentiation protein-2, sejtfelszíni LPS-vel, LPS kötő proteinnel, TLR 4-vel és TLR 2-vel, CD 14-vel kapcsolatban lévő fehérje, homodimer, szekretált változata is ismert. 8q21.11, 37736 bp, 160 AA, 18546 Da, 13 fehérje kapcsolat, 518 SNP, www.genecards.org) és a TLR 4 együttes interakciójával, de ettől eltérő úton is. A TLR 4 mellett a szervezetben számos LPS-vel kapcsolódni képes molekula található.

A bakteriális LPS-t felismerő emlős gazdasejt receptor a TLR 4, a flagellint felismerő receptor a TLR 5 (Toll-like receptor 5, bakteriális flagellint felismerő fehérje, aktiválja az NFkB-t. 1q41-q42, 33877 bp, 858 AA, 97834 Da, 8 fehérje kapcsolat 610 SNP, www.genecards.org), a kétszálú nem metilált DNS szigetek nukleotidjait a TLR 9 (nem metilált CpG dinukleotidokat tartalmazó bakteriális DNS-t felismerő receptor. 2p21.2, 5084 bp, 1032 AA, 115860 Da, 25 fehérje kapcsolat, 147 SNP, www.genecards.org) ismeri fel. A többi TLR receptor aktivációja (1, 2, 3, 6, 7, 8, 10) és interaktív szabályozó szerepe hozzájárul mind a veleszületett, mind a szerzett immunapparátus aktivációjához. A sejtfelszíni és endosomális elhelyezkedésű TLR receptorok mellett közel egyidejűen a patogén kórokozók egyes struktúráinak felismerése intracellulárisan is létrejön, például a NOD 1, 2, (nuclear oligomerization domain) fehérjéken keresztül. A NOD fehérjék citoszolban található patogén asszociált mintázatokat felismerő fehérjék, caspase toborzó domaint, nukleotid kötő egységet, és 10 tandem leucin gazdag ismétlődést tartalmaznak. A NOD 1 homodimer, a Gram pozitív baktériumok sejtfalának peptidoglikán muropeptidjeit érzékeli. Hatására aktiválódik az NFkB rendszer. NOD 1: 7p15-p14, 54258 bp, 953 AA, 107691 Da, 31 fehérje kapcsolat, 736 SNP (www.genecards.org).

Az immunrendszer megfelelő működéséhez valamennyi felismerő rendszer megfelelően koordinált működése szükséges.

Ennek hiányában krónikus inflammatorikus/autoinflammatorikus betegségek alakulhatnak ki. Jelenleg nem ismert, hogy miként következik be a baktériumokból a Shiga toxin felszabadulása, és pontosan hogyan jön létre bizonyos betegekben a HUS kialakulása. Nem ismert az sem, hogy mi a magyarázata a németországi járvány során megfigyelt női dominanciának.

Az összefoglaló szerzőinek feltételezése a következő.

A baktériumok okozta enterocolitis lefolyása során a veleszületett és a szerzett immunapparátus a kórokozók pusztulását okozza. Ez a folyamat vezethet a pusztuló baktériumokból a shiga toxin kiszabadulási mechanizmusainak aktiválódásához. Ez kezdetben a veleszületett immunrendszer, defensinek, citokinek, komplement rendszer aktivációja, makrofágok, granulocyták, NK (natúrális killer) sejtek, majd az adaptív immunválasz hatására a baktériumokban bekövetkező stressz válasz következtében jöhet létre.

Felvethető, hogy egyes LPS O, illetve H szerotípusok nagyobb mértékű TLR aktivációs képességgel rendelkeznek.

Az intracelluláris bakteriális mintázat felismerő struktúrák, a NOD 2 (nuclear oligomerization domain) fehérjék részvétele az *E. coli* kiváltotta pathogenetikai folyamatokban, a HUS kialakulásában szintén valószínűsíthető. Feltételezhető az is, hogy az egyes szerotípusok NOD fehérjéket aktiváló képessége is eltérő. Az említett immunológiai felismerő rendszerek szerepelhetnek a HUS pathomechanizmusában is. A TLR és NOD struktúrák aktivációjára bekövetkező citokin és chemokin produkció, együttesen a növekvő STX expresszióval fokozhatja a vese glomerulusok vaszkuláris endotél sejtjeinek Shiga toxin receptor (GB3, stx2e esetén GB4) expresszióját. A Shiga toxin kötődése a receptorához tovább fokozhatja a vesében egyes citokinek, a TNF alfa, TNF beta (LTA, lymphotoxin alpha, TNFSF1, a TNF család ligand tagja, szekretált és membrán kötött formája egyaránt előfordul, heterotrimer, a lymphocyták által termelt citokin. Részt vesz az immunrendszer szabályozásában, az inflammatorikus válaszban, az apoptózis regulációban és antivirális hatású. 6p21.3, 2271 bp, 205 AA, 22 297 Da, 12 fehérje kapcsolat, 77 SNP), IL6 (multifunkcionális citokin, részt vesz az immunreguláció szabályozásában, B sejtek maturációjában, a gyulladásos folyamatokban, az akut fázis reakció szabályozásában. 7p21, 6119 bp, 212 AA, 23718 Da, 47 fehérje

kapcsolat, 170 SNP, www.genecards.org), IL1beta termelődését, ami egyre erősödő circulus vitiosusként végül esetenként előidézhetheti a HUS kialakulását.

Általában az ösztrogén receptorok aktivitása csökkenti, az androgén receptoroké pedig fokozza egyes citokinek, chemokinek termelődését irányító transzkripció faktorok aktivitását (NFkappaB, jun/fos /AP1 activator protein 1/, STAT /signal transduction and activation of transcription/). A nukleáris hormon receptorok szabályozó működésében meglévő eseti különbség (polimorfizmusok, élettani ciklicitás, nem ismert környezeti hatások együttese) állhatnak a nemek tekintetében megfigyelt HUS előfordulási különbség hátterében.

Az exotoxinok különböző típusúak és specifikusak lehetnek. Általánosan két alapfunkciójuk van, amelyek gyakran különválnak egymástól. Az egyik a gazdasejt receptorához való kötődés képessége, a másik az enzimatisz aktivitás. Sok toxin (cholera toxin, labilis toxin, Shiga toxin) 5 kötő B alegységgel (B binding) rendelkezik és kapcsolódik az enzimatisz aktivitással rendelkező A alegységhez. Kifejlesztettek vakcinát néhány toxin B alegységének felhasználásával, a katalitikus alegységek jelenléte nélkül. Így nem kell toxikus hatással számolni az immunizálás során.

Más toxinok, mint pl. a streptolysin O, staphylococcus alfa toxin, *E. coli* haemolysin képesek insertálódni a gazdasejt membránjába és oligomerekké felépülve pórust képeznek és a gazdasejt lízist okozhatják.

A haemolysinek szekréciója az I-es típusú szekréciós rendszerrel történik.

Endotoxin

O antigénből, core poliszacharidból és lipid A- ból felépülő lipopoliszacharid, funkcionális szempontból hozzájárul a gazda védekezőrendszerével szembeni rezisztenciához és az intracelluláris terjedéshez, de a baktérium inváziójában nem kóroki szerepű.

Exotoxinok

Általánosságban bakteriális exotoxinok szekretált protein molekulák, amelyeket többféle módon csoportosítanak. Az egyik szokásos csoportosítás a következő.

I-es típusú toxinok: sejtfelszíni aktivitást mutatnak, különböző típusaik a

- szuperantigének: *S. aureus*, *S. pyogenes* fertőzések során a toxikus shock szindróma (TSS) előidézésében szerepelnek. Az MHC II és TCR V béta láncának összekapcsolásával nagyfokú, mintegy 20%-os nem specifikus, polyclonális T sejt aktivációt okoznak.

- hőstabil enterotoxinok: kis molekula tömegű peptidek, amelyek 100 °C-os hőmérsékletnek is ellenállnak, többféle receptor családot ismerhetnek fel. Ezek közé tartozik *E. coli* STa, amely aktiválja a membránhoz kötött guanilát cyclázt és intracellulárisan cGMP emelkedést okoz.

2-es típusú toxinok: membránkárosító toxinok, haemolizinek vagy cytolysinek. Alapvető szerepük az infekciókban nem elsősorban a sejtlyízis indukciója, hanem az, hogy már alacsony koncentrációban is modulálják a sejt jelátvivő folyamatait.

toxinok.

Két altípusuk a **csatornaképző és az enzimatisz** aktivitással rendelkező

A **csatornaképző toxinok** a membránban pórusokat képeznek.

Két további altípusuk ismert.

A ***cholesterin dependens cytolytinek (CDC)*** a célsejtek membránjában nagyméretű 25-30 nm-es lyukakat ütnek, ilyen pl. *C. perfringens*- perfringolysin O.

Valamennyi családtag esetében a C terminális végen 11 aminosavból álló konszenzus szekvencia található (EATGLAWDPWW). A II-es típusú szekréciós rendszer segítségével szekretálódnak.

További családtagok a *S. pneumoniae* pneumolysin, *L. monocytogenes* listeriolysin. Ez utóbbi a célsejtek magjában a hisztonokat modifikálva csökkenti a gyulladásos válasz génjeinek expresszióját.

Az ide tartozó másik toxin család az *RTX (repeats in toxin) toxinok*, amelyek 9 aminosavból álló tandem ismétlődéseket tartalmaznak.

Az enterohaemolysinek (EHX)

Mosott erythrocytákat tartalmazó véres agarban 18-24 órán belül kis, zavaros, haemolyticus zóna keletkezik az enterohaemolysint termelő coli törzsek körül. Az alfa haemolysin termelő coli törzsek ezzel szemben nagy, áttetsző haemolyticus zónát produkálnak, gyakran már négy órán belül, mosott és nem mosott vvt-eket tartalmazó véres agarban is. Az alfa haemolysin az emberi lymphocyták ellen is haemolyticus aktivitású. Az EHX és az alfa haemolysin között kb 60%-os a rokonság. Az enterohaemolysinek a RTX toxin családba tartoznak, amelyeket sok patogén baktérium termel.

Vonatkozó gének: hlyA, B, C, D (haemolysin), membránkárosító, pórusformáló RTX típusú toxint kódolnak, amely az I. típusú szekréciós rendszer révén szekretálódik. Az említett gének egy operon részei. A haemolysin struktúrális génje a hly. Az operon által kódolt export rendszer, az I. típusú szekréciós szisztéma része, a hlyB és D.

Az RTX toxinok (repeat in toxin) neve 9 aminosavból álló ismétlődésből ered, amely glicin gazdag 9 aminosav XXGGXGXDX tandem duplikációjából származik és calcium kötésére képes. Ez az aminosav terület a toxin család valamennyi tagjának a C terminális részén jelen van. A hlyA hatásához szükséges acylációt a hlyC toxin modifikáló enzim végzi el. A hly operon az EHEC O157: H7 törzsekben plasmidon kódolt, az UPEC törzsekben pedig kromoszómálisan helyezkedő patogenitási sziget területén helyezkedik el, a P fimbriális gének közelében. A ProhlyA fehérje a baktérium citoplazmájában aktiválódik a hlyC zsírsav acyl transferase hatására, és haemolyticusan aktív válik. A peptid C terminális része (Trp 944-Arg 956) a fő receptor kötő régió. A szekrécióhoz szükséges export rendszer belső membrán proteinjei a hlyB, D, külső membrán proteinje pedig a multifunkcionális TolC (részletek a szekréciós rendszereknél). A hlyB 8 hidrofób alfa helikális transzmembrán domainjével inzertálódik a belső membránba. A hlyD egy membrán fúziós protein, a citoplazma membránhoz egyszeres transzmembrán domainnel horgonyzódik, periplazmikus nagy domainje 100 aminosavból áll. A hlyA citotoxikus hatású az erythrocytákra, granulocytákra, monocytákra, endothel sejtekre, renális epithel sejtekre, és stimulálja az IL-1béta és a TNF-alfa felszabadulását. A toxin a vörösvérsejtek felszínén glycophorinhoz, a leukocytákon béta 2 integrinekhez kötődik, majd ezt követően inzertálódik a sejtmembránba. A toxin glicin gazdag ismétlődéséhez kötődő calcium alapvető fontosságú a toxin aktivitásának kialakulásához.

Ilyen szerkezetű toxin az *E. coli* HlyA mellett a *L. pneumophila* RTX toxinja is.

A **3-as típusú, intracellularis toxinok** felosztása a sejtbe való bejutásuk alapján történik. Ez történhet a már részletezett III-as típusú szekréciós mechanizmussal, amely injekciós tűként a baktériumból a gazdasejt citoplazmájába injektálja a toxint.

A másik behatolási mechanizmus az AB toxinok csoportjára jellemző (STX, cholera, pertussis toxinok).

Az intracellularisan ható toxinok hatásmechanizmusa lehet riboszóma gátlás, elongációs factor 2 gátlás, illetve adenyl-cyclase aktivitás fokozódás.

Hőlabilis toxin (LT heat labile toxin): intracellularisan ható A-B típusú, ADP-ribózil transferáz aktivitású protein. Az ETEC törzsek toxinja. Vonatkozó gének: eltA, eltB.

II-s típusú szekréciós rendszeren keresztül szekretálódnak az extracellularis térbe. Az LT1 plazmidon kódolt. Az LT2 állatokban fordul elő. A két altípus antigenetikusan különböző. Struktúráisan és funkcionálisan hasonlóak a cholera enterotoxinhoz. Az LT1 A és B alegységekből áll, a B alegység a gazdasejt membránján a GM1 gangliozidhoz kötődik. Az A alegység A1 és A2 proteolitikusan elválasztódó alegységekből áll, amelyeket diszulfidkötés kapcsol össze. Az A1 peptid enzimatikusan aktív, ADP ribózil transferáz aktivitású. Az LT2 toxinnak két antigén variánsa különböztethető meg, az LT2A és B. Az A alegység az LT2 toxinban is azonos funkciójú, mint az LT1-ben. Az LT2A B alegysége a GD1B gangliozidhoz, az LT-2B toxin esetében a GD1A gangliozidhoz kötődik. Funkcionális szempontból ADP ribozilációt és adenylcycláz aktivációt okoznak, amely ionszekréciót eredményez és szerepet játszik a hasmenés kialakulásában.

A toxin hatásmechanizmusa a következő: a toxin transferálja a NAD-ról az ADP ribózt a stimulátoros GTP alfa alegységének 201. pozíciójű argininjére, blokkolva ezzel az alegység GTP-ase aktivitását. Ennek következtében az adenyl-cyclase permanensen aktív állapotba kerül, ami megemelkedett intracellularis cAMP koncentrációt eredményez. Az emelkedett cAMP szint a cAMP dependens protein kináz, a PKA (protein kináz A) aktiválódását okozza. A PKA foszforilálja az intestinalis epithelsejtek apicalis membránjának ioncsatornáit. Itt az elsődleges célpont a CFTR (cistic fibrosis transmembran conductance regulator) csatorna. A csatorna aktiválódása fokozott Cl^- szekrécióhoz vezet az intestinalis crypták sejteiből és csökken a Na^+ és a Cl^- absorpciója a bélsejtek villusain.

Hőstabil toxin (ST heat stable toxin): Az ETEC törzsek toxinja. Vonatkozó gén sta. Membránon ható guanylát cyclase aktiváló toxin. Egy peptidből álló, kisméretű toxin. Két, egymással nem rokon osztálya létezik, az STa és STb. A két toxin alosztály egymástól struktúráisan és funkcionálisan is különbözik. Emberi betegséggel csak az STa kapcsolatos, az STb állati betegségek patomechanizmusában szerepel.

Az STa toxin 18 vagy 19 aminosavból álló, 2 kD méretű peptid, 6 cystein aminosav és 3 intramolekuláris diszulfid híd található benne. A három diszulfid kötés alapvető a hőstabilitás és a biológiai aktivitás szempontjából. Az STb toxin 48 aminosavat és két diszulfid kötet tartalmaz. Az STa a membrán guanylát cyclase-t aktiválja, ami következményesen ionszekréció növekedést okoz. Az STb az intracellularis Ca^{++} szintet növeli, ami szintén az ion szekréciót fokozza.

A toxinok hatásmechanizmusa a következő: az STa a guanylát cyclase C extracellularis ligand domainjével kapcsolódik az intestinalis epithel sejtek kefeszegélyének membránjában, amely a guanylát cyclase aktivitásának növekedéséhez vezet. Ez növeli az intracellularis cGMP szintet. Ennek következtében a sejtek villusos csúcsán gátlódik a Na^+ és Cl^- felszívódás, az intestinalis crypták sejteiben pedig stimulálódik a Cl^- szekréció. A folyamatokban szerepet játszanak a cGMP és cAMP dependens kinázok is.

Az STb intestinalis receptorát még nem azonosították. Az STb kapcsolódása a bélsejtekhez szerotonin felszabadulást, PGE2 termelést és megnövekedett citoszol Ca^{++} koncentrációt okoz.

EAST1: enteroaggregative heat stable toxin 1, EAEC hőstabil enterotoxin 1. Membránon ható guanylát cyclase stimuláló toxin. A guanylát cyclase aktiváció ionszekréción eredményez, ami a diarrhoe patomechanizmusában alapvető. 38 aminosavból álló, 4 cystein reziduumot tartalmazó peptid, homológ az ETEC Sta toxinjával. A toxint az EAEC törzsek mellett termelik az EHEC, ETEC és EPEC törzsek is.

Kódoló génje az astA (EAST1 toxin gene)

Pet: plazmid encoded enterotoxin. Intracellularisan ható szerin proteáz, toxin és autotranszporter. A nagy virulencia plazmidon kódolódik, az AAF gén szomszédságában. A SPATE család tagja. A SPATE szerin proteáz autotranszporterek az *Enterobacteriaceae* által termelt toxicus hatású, enzim aktivitású fehérjék. Ezek közé tartozik a Pet mellett az EAEC és a *S. flexneri* törzsek által termelt Pic, az EPEC törzsek által termelt EspC, az EHEC törzsek által termelt EspP, az UPEC törzsek által termelt Sat, az APEC törzsek által termelt Tsh, és a *S. flexneri* által termelt SepA. A SPATE proteázok több szubsztrátot hasítanak, így a mucint, a pepsint, a spectrint, és az emberi V. alvadási faktort.

A Pet a citoszkeletális spektrint (a spectrin aktin keresztkötő fehérje, amely az aktin citoszkeletont a plazma membránhoz kapcsolja. Szabályozza a transzmembrán proteinek elrendeződését és a sejt alakját. Alpha és béta dimerekből felépülő tetramer. A fehérje alegység 22 spektrin ismétlődést tartalmaz, amelyek a dimer képzésben vesznek részt. 1q21, 76229 bp, 2419 AA, 280014 Da, 43 fehérje kapcsolat, 1178 SNP, www.genecards.org) hasítja, ami morfológiailag az epithelialis sejtek lekerekedését eredményezi. Kódoló génje a pet.

Pic: protein involved in intestinal colonization. Az előzőhöz hasonló szerin proteáz, toxin és autotranszporter. Mucináz aktivitású. A mucinok O-glikozilált fehérjék, amik az epithelialis felszínnek mucosus védő rétegét alakítják ki. Szerepet játszanak az intracellularis szignalizációs folyamatokban. A nyálkahártya felszínén az epithelialis sejtek apicalis felszínén expresszálódnak, számos szövetben (tüdő, emlő, gyomor, pancreas). A proteinek alpha és béta alegységekre hasadnak, és heterodimer komplexet képeznek. Az alpha alegység N terminális része sejtadhezióban, a béta alegység C terminális része a szignalizációban vesz részt. A fokozott expresszió, aberráns lokalizáció és a glikozilációs változások a karcinoma sejtekre jellemzőek. Muc gének: Muc 1-22, Muc B1, Muc L1, Muc 3A, B, Muc5AC, Muc5B. Muc1, 1q21, 4408 bp, 1255 AA, 122102 Da, 10 fehérje izoform, 30 fehérje kapcsolat, 88 SNP (www.genecards.org).

A Pic és a Set 1 ugyanazon kromoszómális locus területén kódolódik, az ellentétes irányú szálakon. Kódoló génje a pic (részletezve az V. típusú szekréción rendszer részben).

A *S. flexneri* 2a -ban két enterotoxint figyeltek meg, az enterotoxin 1-t (**ShET-1**), és az enterotoxin 2-t (ShET-2).

ShET1 (ShET: Shigella enterotoxin 1): A legtöbb *S. flexneri* 2a törzs termeli, de a toxin az EAEC törzsek virulencia faktora is. AB típusú, kromoszómálisan kódolt, 55kD-os toxin. 20 kD méretű katalitikus A alegységből, amelyet a set1 (Shigella enterotoxin 1 gene) gén A lokusza kódol, és öt, egyenként 7 kD méretű B alegységből, amelyet a setB gén kódol, épül fel. Funkcionális szempontból a toxin ionszekréción fokozódást eredményez, nem tisztázott mechanizmus révén. Kódoló gének set1A és set1B. A shigellozis korai hasmenéses fáziséért felelős.

ShET2 (*Shigella* enterotoxin 2, ShET 2-2): 140 KD inváziót elősegítő (inv invasion) plazmidon (pSB4 227) a *sen* gén (*Shigella* enterotoxin gene, 64746-65885 bp között a negatív szálon) által kódolt toxin. A T3SS rendszeren szekretálódik. A toxin átíródása a T3SS rendszer fehérjéinek átíródásával szinkronizált. EIEC (75%) és *Shigella* törzsek (82%) termelik. A toxin hasonlóságot mutat az *E. coli* hőlabilis, cholera toxinszerű enterotoxinjának B alegység oligomerjével (80 %-os szekvencia homológia). Hatásmechanizmusa nem ismert. Szintén a shigellozis korai hasmenéses fázisában szerepel.

A németországi járvány során a szövődmények kialakulásában nagy szerepet játszott a **Shiga szerű toxin (stx)**.

Az stx-ről általában

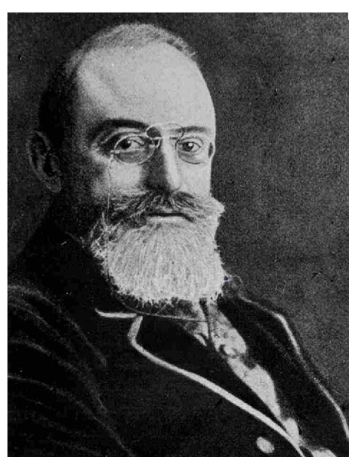
Az *E. coli* bizonyos törzsei által termelt exotoxin a *Shiga* szerű toxin (*Shiga*-like toxin vagy verotoxin, stx). A verotoxin név onnan származik, hogy az afrikai zöld majmok vesesejt kultúrájára, a Vero sejtekre toxicus hatást gyakorolt. *Shiga* like toxinnak pedig az alapján nevezik, hogy nagyfokú hasonlóságot mutat a *Shigella dysenteriae* által termelt AB5-típusú *Shiga* toxinnal. A különbség mindössze egy aminosav. A *Shiga* toxinok a riboszóma inaktiváló proteinek (RIP) nagyobb fehérje családjába tartoznak. Ezek között találhatók növényi eredetű toxinok (pl. ricin és abrin) is. Közös tulajdonságuk, hogy irreverzibilisen inaktiválják a riboszómákat a nagy riboszómális alegység specifikus adeninjeinek eltávolítása révén.

A toxin története

Kiyoshi Shiga 1898-ben írta le a *Shigella dysenteriae* 1-es típust (Shiga K. Über den Dysenterie-Bazillus (Bacillus dysenteriae). Zentralbl Bakteriolog Orig 1898, 24, 913-918).



Kiyoshi Shiga Albert Ludwig
1871-1955



Sigismund Neisser
1855-1916

A képek forrása: Internet

Conradi ismerte fel 5 évvel később, hogy a *Shiga* bacillus kivonata megbénítja és elpusztítja a nyulakat (Conradi H. Über losliche, durch asptische Autolyse erhaltene giftstoffe von Ruhr- und Typhus-Bazillen. Dtsch Med Wochenschr. 1903, 29, 26-28). Hasonló megfigyelést tett **Neisser** és Shiga is ugyanebben az időben, függetlenül Conraditól (Neisser A, Shiga K. Über

freie Rezeptoren von Typhus- und Dysenterie Bazillen und über das Dysenterie Toxin. Dtsch Med Wochenschr 1903, 29, 61-62).

Felismerték, hogy a magas Fe koncentráció gátolja a *Shiga* toxin szintézist és azt, hogy a toxin célpontja a vascularis endothelium, és letális hatású bizonyos epithelialis sejttípusokra.

A legdöntőbb bizonyíték az STX szerepéről annak kimutatása volt, hogy az STX és rokon toxinok HUS-t okoznak (Keusch GT, Grady GF, Takeuchi A, Sprinz H. The pathogenesis of *Shigella* diarrhoea. II. Enterotoxin induced acute enteritis in the rabbit ileum. J Infect Dis 1972, 126, 92–95).

A *Shiga* toxint 1977-ben egy ottawai laboratóriumban találták meg **Konowalchuk** és mtsai (Konowalchuk J, Speirs JI, Stavric S. Vero response to a cytotoxin of *Escherichia coli*. Infect Immun 1977, 18, 775–779). Leírták, hogy egyes diarrhoegén *E. coli* törzsek citotoxinja in vitro képes elpusztítani a Vero sejteket (vese epithel sejtvonal, 1962-ben **Yasuamura** és **Kawakita** fejlesztette ki, az elnevezés eszperanto, Verda Reno- zöld vese), ahonnan a coli toxin alternatív elnevezése ered.

Shiga szerű toxint termelő törzsek jelenlétét háziállatokban 1993-ban írták le **Beutin** és mtsai (Beutin L, Geier D, Steinruck H, Zimmermann S, Scheutz F. Prevalence and some properties of verotoxin (Shiga-like toxin)-producing *Escherichia coli* in seven different species of healthy domestic animals. J Clin Microbiol 1993, 31, 2483–2488).



Lothar Beutin

A kép forrása: Internet

A toxint több munkacsoport tisztította. A toxin izolálása után lehetővé vált monospecifikus citotoxin neutralizáló antitest termelése nyúlban, amelynek alkalmazásával **O' Brien** és mtsai 1977-ben azonosítani tudták a toxint termelő *E. coli* törzseket (O'Brien AD, LaVeck GD, Griffin DE, Thompson MR. Characterization of *Shigella dysenteriae* 1 (Shiga) toxin purified by anti-Shiga toxin affinity chromatography. Infect Immun 1980, 30, 170–179).

1983-ban írta le O' Brien az O157:H7 *E. coli* törzsek STX verotoxin termelését, az USA-ban (és Kanadában Johnson és mtsai) kitört haemorrhagias colitis járvány kapcsán, és azonosították a toxint a korábban leírt verotoxinnal (O'Brien AD, Lively TA, Chen ME, Rothman SV, Formal SB. *Escherichia coli* O157:H7 strains associated with haemorrhagic colitis in the United States produce a *Shigella dysenteriae* 1 (Shiga) like cytotoxin. Lancet 1983, i:702, Johnson W M, Lior H, Bezanson GS. Cytotoxic *Escherichia coli* O157:H7 associated with haemorrhagic colitis in Canada. Lancet 1983, i:76 letter).

Karmali és mtsai ebben az évben (1983) vetették fel, hogy a verotoxint termelő organizusok felelősek a HUS kialakulásáért (Karmali M, Steele Bt, Petric M, Lim C. Sporadic cases of

haemolytic-uraemic syndrome associated with faecal cytotoxin and cytotoxin-producing *Escherichia coli* in stools. Lancet 1983, i: 619-620).



Mohamed Karmali
A kép forrása: Internet

A 80-as évek közepén igazolódott, hogy az STX1 és STX2 az *E. coli* lambdoid fágjain kódolt. A későbbiekben azt is megfigyelték, hogy a *Shiga* bacillusban az STX és az STX2E (az állati oedema betegség toxinja) kromoszómálisan helyezkedik el.

A Shiga szerű toxinnak két fő altípusa, az SLT 1 (Shiga-like toxin) és SLT 2 ismert. Az SLT2-nek pedig további altípusai, stx2a (német járvány), b, c, d, e (sertés oedema betegség) és léteznek. Az stx2e a globotriaosyl 4-hez kötődik. Elsősorban sertés kórokozó, de kimutatták emberi HUS kóroki tényezőjeként is. Néhány stx2 variáns a bél nyák hatására aktiválódik és a toxin letalitása fokozódik.

A Shiga toxin, a Cholera toxin, a Shiga szerű toxinok hasonlóan jutnak be a sejtbe. Sejtfelszíni receptorokhoz, a membrán lipid rétegében elhelyezkedő gangliozidokhoz kötődnek, majd retrograd transzport révén kerülnek a cytoplasmába. Bizonyos speciesek, pl. a marhák, disznók és őzek nem hordoznak a toxin megkötésére alkalmas gangliozid struktúrákat. Ezek a speciesek a béltraktusukban tünetmentesen képesek toxikogén coli baktériumokat hordozni, és az állatok székletével a baktériumok átkerülhetnek emberre.

A klasszikus epidemiológiai láncolat öt tagja a reservoir, a reservoirból való kijutás, a közvetítő, a behatolási út, és a gazda szervezet. A reservoir és a reservoirból való kijutás a jelenlegi németországi *E. coli* járványban nem ismert.

Állati reservoirok

A verotoxin termelő *E. coli* törzsek esetében reservoirként olyan állatok bélrendszere szerepel, amelyekben a kórokozó baktérium tünetmentesen képes szaporodni. Ezek az előbb említett állatok és néhány madártörzs. A hordozás gyakorisága %-ban az USA-ban: szarvasmarhákban O157 3,7%, nem O157 stx termelő 23%, disznókban O157 1,5%, nem O157 stx pozitív 4 %, bárányokban O157 2%, nem O157 stx pozitív 48%, szárnyasokban O157 1,5%, nem O157 stx pozitív 12%. Kimutatták a STEC jelenlétét kecskékből, lovakból és kutyák bélrendszeréből is.

Nem O157 stx termelő törzsek előfordulása %-ban az USA-ban élelmiszer értékesítő hálózatokban forgalmazott nyers termékekben (Seattle, USA): borjakban 63%, pulykáknál 7%, halakban 10%, kagylóban 5%.

A Shiga toxinnal asszociált klinikai szindrómák a dysenteria (Shigellosis), a haemorrhagias colitis (stx termelő *E. coli* törzsek, pl. EHEC) és a HUS.

A hasmenés súlyos, véres, nyákos diarrhoeae, abdominalis görcsök, kísérő hányás, és haemolysis előfordulása esetén véres vizelet észlelhető. A HUS a Shiga toxinnal fertőzött betegek 5-10%-ban fordul elő. A tünetek az infekció után néhány órán belül fellépnek, nagyobb dózis esetén rapidabb a lefolyás. A toxinnak antidotuma nincs, de kísérletes törekvések publikálásra kerültek. Ezek közé tartozik a később említett 4-APP (4-amino-pyrazolo (3,4-d) pyrimidine), amely gátolja az A alegység N glikozidáz enzimaktivitását. Kifejlesztésre került a synsorb Pk, amely Gb3 receptort silica patriculumokra absorbeálva tartalmaz, és szájon át történő bevitelével a bélben lévő szabad STX megkötésére alkalmas. Ez a terápiás eljárás azonban csak a bélben lévő toxin megkötését képes elvégezni, a már absorbeálódott és a vese endothel sejtjeihez kötődött toxint nem képes semlegesíteni. Ezekre az esetekre parenterálisan solubilis receptor analógokat, vagy anti-STX antitesteket próbálnak kifejleszteni. A sejtbe bekerült toxin gátlására a 4-APP lehet majd alkalmas. A hagyományos supportív terápia folyadékpótlás, az elektrolitok szintjének korrekciója, a vesefunkció ellenőrzése. A toxin rapid diagnosztikája szempontjából immunológiai vizsgálat rendelkezésre áll. A külső környezetben a toxin gőz sterilizálással, vagy oxidáló agensekkel mint hipó, vagy kémai ágenssel, pl. glutáraldehyd, elpusztítható. A Shiga toxin LD50 értéke egérben kisebb, mint 20 µg/kg iv. vagy intraperitonealis bejuttatás esetén. Inhalációs bejutási útról közlés nem történt. Élelmiszer kontaminációval történő bejutás során azonban beszámoltak tüdőkárosító hatásról.

A Shiga toxin és a hasonló toxinok nomenklatúrája folyamatosan változott, az STX és a verotoxinok ugyanazt a toxin családot jelölik.

Shiga és az SLT (Shiga like toxin) szerkezeti felépítése

A toxin molekula teljes tömege 68000 D (Dalton), A és B alegységekből épül fel. Az A alegység molekula tömege 32000 D, és ez az alegység felelős a fehérje toxikus hatásáért. A B alegység molekula tömege 7700 D és pentamer formában van jelen a toxinban. Minden B alegység 69 aminosavból áll. A pentamer struktúra felelős a sejt felszíni kötésért. A B alegységek a sejtmembrán speciális gangliozyd struktúrájához, a Gb3 (globotrioze) -hoz kötődnek. A kötés keskeny tubularis membrán invaginációt eredményez. Ezeken a tubulusokon kerülnek a baktériumok, illetve a toxin a sejt belsejébe. A toxin két alegységét a furin vágja ketté, ami a toxin aktivációjához vezet. Az A alegység a sejt protein szekréciós útjával teljes ellentétes irányú úton jut el a riboszómák RNS komponenséhez. A stx azonban a sejtekbe a retrográd transzport mechanizmustól függetlenül is be tud lépni. Az A alegység, működését tekintve egy N glikozidáz enzim, amely adenint hasít le a riboszómáról, ezzel gátolva a riboszómán zajló fehérje szintézist. A protein szintézis leállása végeredményben a sejt halálát okozza. A vaszkuláris endothel sejtek esetében alapvető az endothel réteg folyamatos megújulása. Az endothel sejtek pusztulása a vaszkulatura belső felületének pusztulásához, vérzésekhez vezet. Ezzel magyarázható a véres diarrhoeae tünetcsoport. A toxin rendkívül hatékony a kis erek endothel sejtjeinek elpusztításában, ezért a tünetek elsősorban a bélrendszerben, a tüdőben és a vesében jelentkeznek. A toxin kevésbé hatékony a nagyerek, nagy artériák és a nagy vénák endothel sejtjeinek károsításában. Ennek az az oka, hogy jelentős különbség van az STX/SLT (Shiga toxin like) receptor/receptorok expressziójában az egyes vaszkuláris területeken. A vese glomerulusokban az STX receptor expresszió rendkívül nagyfokú. A toxin specifikus targetje a glomerulusok vascularis

endotheliuma. Itt az endothel sejtek pusztulása veseelégtelenséget, alkalmanként halálos HUS-t okoz.

További megfigyelhető célszervek a tüdő és a központi idegrendszer. A Shiga szerű toxin génje egyes kutatók szerint lambdoid profágból, a H-19B vagy a 933W profágból származik, amely transzdukció útján inzertálódott a baktérium kromoszómájába.

Megállapították, hogy in vitro rendszerekben az adenin megakadályozza a RIP-k (ribosomal inhibitory proteins, ilyen a Shiga toxin is) riboszómát inaktíváló folyamatát. Bizonyos állattörzsekben pl. egerekben azonban a nagy dózisú adenin nephrotoxikusnak bizonyult. A riboszóma inaktiváció mellett a növényi RIP-k és a Shiga toxinok képesek adenint eltávolítani a DNS láncról is, elsősorban in vitro. Felvetődött a RIP-k in viro DNS-t gátló mechanizmusa is a pathogenezisben.

Az elmúlt évtizedben kifejlesztettek néhány purin derivátumot, illetve analógot, amelyek képesek az STX aktivitását gátolni a riboszómákon, és a DNS-en. A leghatékonyabbnak a **Brigotti M** és mtsai által kifejlesztett 4-APP (4-amino-pyrazolo (3,4-d) pyrimidine) bizonyult. Brigotti M, [Carnicelli D](#), [Accorsi P](#), [Rizzi S](#), [Montanaro L](#), [Sperti S](#). 4-Aminopyrazolo[3,4-d]pyrimidine (4-APP) as a novel inhibitor of the RNA and DNA depurination induced by Shiga toxin 1. [Nucleic Acids Res](#) 2000, 28, 2383-2388).



Maurizio Brigotti

A kép forrása: Internet

Az inhibitor nem nephrotoxikus, korábban daganat ellenes, cholesterolin és lipoprotein csökkentő szerként használták. A 2000-es évektől a Shiga toxin toxikus hatásának gátlására is alkalmazzák.

A pertussis toxin (PTX) is kétkomponensű, és a heterodimer G proteinek működését változtatja meg. A PTX a baktérium kolonizációját és a betegségben megfigyelhető toxicus változásokat okozza. A PTX A alegysége (S1)ADP ribozyl transferáz, B alegysége pedig 5, az *E. coli* STX-hez hasonló polipeptid alegységből áll. A B alegység itt is specifikus sejtfelszíni szénhidrát struktúrához kötődik. Ezt követően az A alegység inzertálódik a membránba, majd direkt belépési mechanizmussal a citoplazmába kerül, enzimatis aktivitása révén a NAD molekulák ADP ribosyl gyökét GI (inhibitoros G protein komplex) heterodimer kötött, heterotrimer G protein komplexre viszi. A GI normál funkcióban gátolja az eukaryota sejtek adenyl-cyclase aktivitását. Az ADP riboziláció révén a GI protein inaktíválódik és nem tudja ellátni adenyl-cyclase-t gátló működését. Az ATP cyclicus AMP-vé történő konverziója nem áll meg, és az intracellularis cAMP szint megnövekszik. Ennek számos sejt funkciójára káros hatása van, így a fagocytá sejtekben csökken a fagocytá funkció, a kemotaxis, a bekebelezés, az oxidatív burst és a baktericid aktivitás. A toxin szisztémás hatásai a következők. Megváltoztatja a cAMP által szabályozott hormonális működéseket, fokozódik az inzulintermelés, amelynek következtében hipoglikémia következhet be, nő a histamin érzékenység, ennek következtében fokozódik a kapilláris permeabilitás, hipotenzió, esetleg

shock alakul ki. A toxin hatására limfocitosis lép fel, a nyirokszervekből kilépő B és T sejtek már nem képesek oda visszatérni. A szekunder immundeficiencia következtében a társuló infekciók gyakorisága fokozódik (pneumonia, otitis media).

Érdekes módon önmagában csak a béta oligomer kapcsolódása sejtfelszíni receptorával képes kiváltani az ADP riboziláció fokozódása nélkül is (A alegység hiányában) a limfociták mitogén aktivációjának, a thrombocyták aktiválódásának fokozódását és az inzulin szekréció növekedését. A pertussis toxin szekréciója az I-es típusú szekréciós rendszerrel történik.

A toxinok sejtbe való belépési mechanizmusa

A növényi toxinok, mint ricin (*Ricinus communis*), abrin (*Abrus precatorius*), modeccin (*Modecca digitata* vagy *Adenia digitata*), volkensin (*Adenia volkensii*) és a bakteriális toxinok, mint a Shiga toxin/verotoxin, Cholera toxinok, Diphtheria toxin, *Pseudomonas* exotoxin A közös mechanizmussal lépnek be a sejtekbe. Egyik szerkezeti egységük kötődik a sejtfelszínhez, a másik szerkezeti egységük pedig a belépés után enzimatikusan inaktíválja a fehérje szintézist. Mind a ricin, mind a Shiga toxin citoszol célpontja a 60S riboszomális alegység 28S rRNS része. A Shiga toxin, a ricin, A és B alegységekből áll, a ricinben az A és B alegységek diszulfid kötöttek, míg a Shiga toxinban a diszulfid kötés az A alegység két része, az A1 és A2 között helyezkedik el. Mindkét toxin esetében az optimális enzim aktivitáshoz a diszulfid kötés redukciója szükséges. A Shiga toxin esetében a diszulfid kötés redukciója előtt az A lánc A1 és A2 részének proteolitikus hasítása történik, amelyet a Golgiban és az endoszómákban lokalizálódó proteáz enzim, a furin végez. Ez a proteolitikus hasítás más bakteriális toxinok esetén is szükséges a toxinok aktivációjához. A ricin és a Shiga toxinok a riboszómákat támadják, a Diphtheria toxin és a *Pseudomonas* exotoxin A pedig az elongációs faktor 2-t. Az eukaryota elongációs faktor 2 (EEF2, EF2, GTP dependens módon katalizálja a riboszómák pre transzlokációs állapotból post transzlokációs állapotba kerülését, az A helyhez kötött peptidil-tRNS és a P-helyhez kötött deacilált tRNS és mRNS kordinált mozgását és riboszómák konformáció változását (19pter-q12, 13 146 bp, 858 AA, 95338 Da, 452 fehérje kapcsolat, 298 SNP, www.genecards.org).

Az eredmény ebben az esetben is a protein szintézis gátlása. és végeredményben a sejtek pusztulása. A sejtbe való bejutás után a ricin és a Shiga toxin retrográd módon az endoplazmás retikulumba transzportálódik és azután innen transzlokálódik a citoszolba. A toxinok rendkívül hatékonyan gátolják a riboszómák működését, egy molekula ricin 2000 riboszómát képes percenként inaktíválni. Ezek a toxinok stabilak, ezért már egy, vagy néhány molekula is képes a sejtet megölni. A toxinok protein szintézist gátló hatása DNS fragmentációhoz, apoptózis szerű változásokhoz vezet. A Shiga toxinnal kapcsolatban felismerték, hogy a sejtpusztulás folyamatában alapvető a BCL2 család szabályozó szerepe is. A BCL2 gén és fehérje (B cell CLL/lymphoma 2, a BCL család apoptózis szabályozó protein család névadó, egyik fő antiapoptotikus tagja. A Bcl-2 integrált mitokondrium membrán fehérje, fokozott expressziója az immunglobulin nehézlánc lokusz területére történő transzlokációja következtében folliculáris limfoma kialakulásához vezet. A családnak vannak pro (Bax, Bak, Bid) és antiapoptotikus tagjai (Bcl-xl), BH (Bcl homológ domain, BH1-4) domainjeik összetétele szerint. A Bcl-2 gátolja a mitokondriális apoptózis utat, a citokróm c mitokondriumból történő kiszabadulását és az APAF-1 aktiválódását (apoptózis activating factor 1, citokróm c aktiválta apoptózis induktor, oligomer apoptosoma képző caspase 9 aktiváló fehérje). Bcl-2: 18q21.3, 169 783 bp, 239 AA, 26266 Da, 148 fehérje kapcsolat, 2691 SNP, www.genecard.org.

A felsorolt toxinok a sejt felszínen terminális galaktózt tartalmazó glikolipidekhez, glikoproteinekhez kötődnek. A kötés után a membrán invaginációja történik. A toxinok valamennyi ismert, endocytózissal kapcsolatos mechanizmussal bejuthatnak a sejtekbe. Ezek a következők: clathrin dependens (clathrin, dynamin, GTP mediált invagináció), cholesterolin dependens, caveoláris (dynamin és GTP részvétellel), clathrin independens és végül makropinocytosis utakon, amelyek aktin és PI3K dependensek. A Shiga toxin endocytosisa elsősorban clathrin fedett vezikulumokban történik. Maga a toxin glikolipid receptorokhoz, a globo-triaosyl ceramid (GB3) struktúrához kötődik. A toxin-GB3 komplex aggregálódik és membrán bemélyedés alakul ki, amely clathrin- dynamin- GTP igényes folyamat. A clathrin (CLT) a fedett vezikulumok képződésében szerepet játszó, triskelion struktúrába felépülő fehérje, 3 nehéz és 3 könnyű láncból összeépülve poliédralis rácsot képez a vezikulumok körül. A burkoló proteinek kisméretű vezikulumokat körülvéve segítik elő a molekulák sejtek közötti transzportját. Az endo- és exocitózis során a vezikulumokban szállítódnak nutrienek, szignalizációs receptorok, illetve a sejttermékek is ezekben hagyják el gyulladás során a szöveteket. Alkalmanként ez a mechanizmus különféle patogén mikroorganizmusok és toxinok transzportját is végzi. Clathrin nehézlánc, (CLTCL1) 22q11.2, 112254 bp, 1640 AA, 187030 Da, 2 protein izoform, 66 fehérje kapcsolat, 1629 SNP, www.genecards.org). A dynamin GTP-áz enzim, amely az endocitózist szabályozza az eukaryota sejtekben. Levágja az újonnan képződött vezikulumokat a membránról és fúzionálja egy másik kompartment membránjába. A protein működésével internalizálódnak a caveolák, a clathrin fedett vezikulumok. A dynamin spirálisan rendeződik el a vezikula nyaki része köré, és konstriktója következik be a GTP hidrolízisével, amely leválasztja a vezikulumot a membránról. Három különböző dynamin gént azonosítottak (dynamin I-III). A fehérjék részt vesz az organellumok osztódásában, a citokinezisben és a mikrobiális patogének elleni védekezésben. Az aktin és más citoskeletális fehérjék közreműködő partnerei a fehérjének. Dynamin 1 (DNM1) 9q34, 51870 bp, 864 AA, 97408 Da, 5 fehérje izoform, 114 fehérje kapcsolat, 630 SNP (www.genecards.org).

A Shiga toxin-receptor komplex sejt felszíni kiterjedtsége és lokalizációja lipid raftokhoz kötött és sejttípus függő, ami befolyásolja a toxin intracelluláris bejutását. Ez lehet az a tényező, ami meghatározza az érpálya egyes területeinek Shiga toxin érzékenységét. Néhány

sejttípusban a Shiga toxin tirozin kinázok, mint Lyn (Src családba tartozó tyrosin kinase, lymphocyte antigen receptor-associated tyrosine kinase) és Yes (Yamaguchi sarcoma viral related oncogene homolog, Src családba tartozó tyrosin kinase) inaktivációját is kiváltja. Az endocytosis után a toxinokat tartalmazó korai és a késői endosomák a Golgiba kerülnek.

A késői endosomák útja Rab9 (a rab fehérjék a ras GTPase szupercsaládba tartozó kis molekula tömegű monomer G proteinek, 70 humán rab fehérje ismert, az elnevezés acronym: ras in the brain) függő. A Rab9 az endoszoma és a transz Golgi közötti protein transzportban résztvevő ras családba tartozó G protein, a sejtmembránhoz prenilációval rögzül. Rab9A, Xp22.2, 21382 bp, 201 AA, 22838 Da, 9 fehérje kapcsolat, 167 SNPs.org. (www.genecard.org).

A késői endosomákkal kerül a Golgi apparátusba a Shiga toxin processzállásában alapvető furin is. A furin párosan elhelyezkedő bázikus aminosavakat hasító enzim, proprotein konvertáz, amely prekursor proteinek hasítva, azok aktiválását végzi. Kalcium dependens szerin endoproteáz, szubsztrátjai között szerepel a pro-parathormon, a TGF béta 1 prekursor (TGF béta, transforming growth factor beta), pro- béta- szekretáz, von Willebrand factor, a HIV boríték gp 160 és gp 140 glikoproteinjeinek a hasításáért is felelős. A szekretoros út folyamatosan aktív enzime, amely a RX(K/R)R konszenzus motívumnál hasít.15q26.1, 14867 bp, 794 AA, 88678 Da, 49 fehérje kapcsolat, 220 SNP (www.genecards.org).

Azonban több toxin, így a Shiga toxin és a ricin is bekerül a Golgiba a korai endosomális kompartmentből is. Ez a folyamat Rab9-től függetlenül zajlik. A Shiga toxin esetében a receptor lipid összetétele és a sejtmembrán cholesterol tartalma befolyásolhatja a toxin transzportját a Golgiba. A Golgiban a retrograd transzport első lépése a COPI (coat protein, ADP ribosylation factor (ARF)-dependent adaptor protein, coatomer protein komplex 1) fedett vezikulumok kialakulása. A COPI a fedett vezikulumokkal kapcsolatba lépő protein komplex, amely a Golgi komplex cisz végéről az endoplazmás retikulumba történő retrograd transzportban vesz részt. ADP ribozilációs faktor (ARF)-dependens adaptor protein. Az ARF-ok GTPase-k. COPIB, a coatomer komplex alegysége, a nem clathrin fedett vezikulumokkal kapcsolódik. A protein elősegíti az anthrax lethal faktor endosomális vezikulumokból történő felszabadulását is. 11p15.2, 56588 bp, 953 AA, 107142 Da, 837 fehérje kapcsolat, 428 SNP (www.genecards.org).

A folyamat azonos a KDEL szignál szekvenciát (endoplasmás retikulum retenciós szignál, Lys-Asp-Glu-Leu KDEL) tartalmazó fehérjék retrograd transzportjával. Ezek a KDEL receptorokhoz (KDELR 1, 2, 3) kötődve visszatartódnak a Golgiban. Az említett toxinok közül néhány tartalmaz KDEL vagy KDEL-szerű szignál szekvenciákat, ezek közé tartozik pl. a Pseudomonas exotoxin A és a Cholera toxin. Ezen toxinok hatása meggátolható a KDEL receptorok elleni antitestek alkalmazásával.

A Shiga toxin és a ricin azonban nem tartalmaz KDEL szekvenciákat és mégis transzportálódik a Golgiból az ER-ba. Lehetséges, hogy KDEL receptorokhoz való kötődés nélkül is képesek a toxin molekulák transzportálódni a COPI fedett vezikulumokban. A COPI antitestekkel történő gátlása azonban nem függeszti fel a Shiga toxin retrograd transzportját. Újabban kimutatták, hogy a retrograd Shiga és ricin transzport Rab6 (Golgin belüli transzportot szabályozó rab protein) függő. A Shiga toxin ER-ba kerülése után az ER (endoplasmic reticulum) rezidens chaperonok és enzimek redukálják a belső diszulfid-kötéseket és elősegítik a toxinok A alegységeinek transzportját a cytosolba a SEC61P

komplex révén (secretion, az emlős sejtek ER és az ER-Golgi intermedierjeinek membránjába integrálódó oligomer, alpha, béta és gamma láncokból felépülő translocon, transmembrán csatorna, amelyen keresztül a fehérjék transzlokálódnak. A protein komplex három fehérjéből -alpha, béta gamma-felépülő oligomer, SEC61A2, alpha2 alegység, a komplex membrán inzercióban szereplő tagja. 10p.14, 40325 bp, 476 AA, 52248 Da, 2 fehérje izoform, 29 fehérje kapcsolat, 517 SNP, www.genecards.org). A protein komplex fiziológiásan az újonnan szintetizálódott proteinek citoszolból az ER-ba történő transzportjában vesz részt, de szükséges a misfolded (nem megfelelő térszerkezetű) fehérjék citoszolba való visszakerüléséhez is, ahol ezek ubiquitálódnak és a proteasomákban degradálódnak. Megfigyelték a Cholera toxin esetén, hogy az intakt toxin ER-ba történő érkezése után a diszulfid izomeráz enzim redukálja az A alegység diszulfid-kötését, és elősegíti az aktív A1 alegység kiszabadulását, amely ezután transzportálódik a cytosolba. A SEC61P protein komplex elősegíti néhány toxin, így a ricin A lánc, a Cholera toxin, a Pseudomonas exotoxin A transzportját is. A ricin és a Shiga toxin belső diszulfid láncának redukciója és a transzlokáció részletes lépései még nem ismertek, úgy tűnik azonban, hogy a toxin B alegysége is transzlokálódik az ER-ból a cytosolba.

Egyéb proteinek is transzportálódnak a retrográd transzport mechanizmussal a sejt felszínéről a citoszolba. A CD19 (A B limfocitákon és a folliculáris dendritikus sejteken expresszáldó sejtfelszíni molekula. B sejt coreceptor, a CD21-el és a CD81-el együtt a sejtfelszíni immunglobulin receptor komplex része. A B sejt receptor aktiváció során a CD19 citoplazmatikus része foszforilálódik, és src kinázok és PI-3 kinase megkötődése jön létre. A coreceptorok a megfelelő B sejt antigén receptor jelátvitelhez szükségesek. CD19: 16p11.2, 7409 bp, 556 AA, 61128 Da, 39 fehérje kapcsolat, 91 SNP, www.genecards.org), amely a Shiga toxin B láncához hasonló aminosav szekvenciájú, szintén kötődik a GB3 Shiga toxin receptorhoz, és a B sejtekben apoptózist indukál. Több növekedési faktorról is kimutatták, hogy a retrográd transzporton keresztül jut a sejtmagba.

A retromer protein komplex

Az evolúció során tartósan megőrződött protein komplex a retromer, amelynek az a feladata, hogy kiválogassa a korai endosomákból a szállítandó tartalmat és visszairányítsa a transGolgi hálózatba. Az élesztőkben ezek a fehérjék a VPS 26P, 29P és 35P (vacuolar protein sorting), a karbo szelektív subkomplex tagjai. A membránnal kapcsolatban lévő subkomplex tagok a VPS 5P és 17P. A membránnal kapcsolatban lévő tagok az un. sorting nexinek (SNX). A proteinek SNX-PHOX (phagocyte oxidase) homológ (SNX-PX phosphoinositide-binding structural domain) domainjükkal kapcsolódnak a foszfoinozítidekhez. Az emlős retromer karboszelektív szubkomplexe hasonlít az élesztőéhez. A sorting nexin 1 és 2 szükséges az endosomák transGolgi hálózatba történő retromer mediált transzportjához. A sorting nexin 5 és 6 szintén alapvető retomer komponenseknek bizonyultak. A sorting nexinek az SNX-PX domain mellett még membrán kötött karboxi terminális BAR (Bin /Amphiphysin, RVS Arg-Val-Ser) domaint tartalmaznak. Ez egy dimerizációs motívum, görbült, rigid struktúra, a konkáv felszín alkotja a membránköti részt. Ez a konkáv felszín lép kapcsolatba a sejtmembránok pozitív görbületi területével, ami a kis vesiculumok területén vagy a keskeny átmérőjű membrán tubulusokban található. A BAR domaint tartalmazó SNX1 fehérjék indukálják a nagyobb görbületű membrán tubulusok kialakulását, polimerizálódott helikális réteg kialakításával. Az emberi retromer-SNX komplex alakítja ki és definiálja a korai endosomák tubularis subdomainjét. Az SNX réteg dokkoló felszínként szerepel a karboszelektív VPS 26, 29, 35 subkomplex felépüléséhez. Először a VPS 35 speciális sorting

signal észlelésével kötődik az SNX komplexhez, ami elindítja a retromer komplex felépülését az SNX subdomainen. A retromer így összekapcsolja a membrán deformitást a kiválogatás folyamatával. A retromer kutatások az elmúlt egy-két évben több pathofiziológiai állapotban is jelentőséget kaptak, így az Alzheimer kór patogenezisében is, ahol a retromer szabályozza a béta amiloid prekursor protein és processzálo enzimeit, a béta és gamma secretázok kiválogatódását. Az emlősökben négy féle retromer valószínűsíthető. A hatékony retromer kiválogatás az endoszomális hálózat dinamikus térbeli átrendeződését igényli. Ez az SNX 5, 6, a dynactin P150 komponense (A dynactin komplex 10 alegységből felépülő makromolekuláris motoros fehérje komplex, kapcsolódik a citoplazmában lokalizált dyneinnel és a mikrotubulusokkal részt vesz a transzportfolyamatokban, az osztódási orsó kialakulásában, a kromoszomák mozgásában, axonogenezisben), a vég irányította mikrotubularis dynein motorfehérje, az SNX1 és a transzGolgi hálózatba lokalizált RAP6 – interacting protein 1-nel történő kapcsolódások révén alakul ki (RAP6-Rab5-activating protein 6, endoszomális fehérje, az endocytosis folyamatában szerepel) (SNX1 homodimer, a retromer komplex tagja, összetétele VPS26A vagy VPS26B, VPS29, VPS35, SNX1, SNX2, 15q22.31, 48 257 bp, 522 AA, 59070 Da, 37 fehérje kapcsolat, 662 SNP, www.genecards.org).

Az STX termelő vagy STEC (ESTEC) *E. coli* emberi fertőzések epidemiológiája

Az *E. coli* O157:H7 élelmiszer közvetítette hasmenést okozó patogén szerepe egy haemorrhagis colitis járvány során 1982-ben került azonosításra az USA-ban. A véres hasmenés kontaminált hamburger fogyasztását követően alakult ki. A következő évben derült fény az O157:H7 törzs Shiga toxin termelő képességére. Az ezt követő tíz évben több mint harminc *E. coli* O157:H7 járvány kitörését regisztrálták az USA-ban. A tényleges számot ennél sokkal nagyobbra becsülik, mert az *E. coli* O157:H7 infekciók 1987-ig nem voltak bejelentésre kötelezettek az USA-ban. Általában a geográfai koncentrált, nagyobb járványok keltettek kellő figyelmet a vizsgálatok elindítására. Lényeges körülmény az is, hogy az esetek mintegy 10%-a jelentkezik járványként, a többi sporadikus. A CDC becslése szerint az *E. coli* O157:H7 járványok 85%-a kontaminált élelmiszer közvetítésével jön létre. Gyakorlatilag bármilyen kontaminált élelmiszer vagy ital közvetítheti a betegséget.

1990-1992 között 10 USA orvosi központ szolgáltatott klinikai és epidemiológiai adatokat *E. coli* O157:H7 fertőzésekről. A vérzéses hasmenések kóroki tényezői közül a legfontosabb az *E. coli* ESTEC O157 fertőzés volt. Az előfordulási esélyhányados (OR, odds ratio) 16,6, sokkal gyakoribb volt, mint a *Campylobacter*, a *Salmonella*, vagy a *Shigella* fertőzés. Hasgörcsöket tekintve az O157:H7 OR 3,0, abdominális érzékenység szempontjából az OR 4,2, a másik három baktériumhoz viszonyítva. A láz előfordulása ritkább volt, OR 0,26, látható vér a székletben is jelentősen gyakoribb, OR 20,4, nem látható de haemoccult pozitív széklet előfordulás OR 4,6, székletben leukocytá jelenléte OR 4,0, látóterenként több mint 10 fvs előfordulás OR 2,1.

Az USA-ban a legnagyobb O157:H7 kitörés 1993-ban volt, mely több mint 700 személyt érintett (Jack in the Box étterem lánc, hamburger), 4 gyermek meghalt.

A kórkép típusos lefolyása: 3-4 nap inkubáció, ez alatt az idő alatt a vastagbél colonizálódik, a baktérium szaporodik, majd a betegség nem véres diarrhoea-val és hasi görcsökkel kezdődik. A hasmenés 2-3-dik napján véres széklet alakul ki, a betegek általában ekkor fordulnak orvoshoz. A hasmenés rendeződik, általában egy hét alatt javul, de az esetek 6%-ban HUS szindróma alakul ki. Más ESTEC *coli* törzsek esetén az inkubáció és a HUS kifejlődésének aránya nem került meghatározásra. Bár az ESTEC törzseket általában egy csoportnak tekintik,

az egyes szerotípusok között fontos különbségek lehetnek. Ezt a különböző virulencia faktorok jelenléte magyarázza. Az *ESTEC* O26:H11 STX 1-et termel, az O157:H7 törzseknek azonban mindössze 2%-a STX1 termelő. A nem véres hasmenést általában gyakoribbnak tartják a nem O157 *ESTEC* törzsek esetén, mint az O157:H7 törzsek okozta betegségben.

A nem O157 *ESTEC* törzsek gyakrabban izolálhatók a vérből és a vizeletből, mint az O157:H7 törzsek, jelezve, hogy a nem O157 *ESTEC* törzsek betegség spektruma szélesebb.

Az *ESTEC* fertőző csíraszám dózisa nagyon alacsony. Az 1993-as US járvány esetén kevesebb mint 700 *E. coli* O157:H7 baktérium volt jelen hamburgerenként a sütés előtt, és elég sok gyermek csak 1-2 harapásnyit fogyasztott. Az 1994-es *E. coli* O157:H7 szalámi okozta fertőzés esetén a becsült kórokozó szám kevesebb mint 50 organizmus lehetett. A szintén Amerikában észlelt *E. coli* O111:H- szalámi okozta járvány csíraszám mennyisége kevesebb, mint 1 coli baktérium volt 10 grammonként.

Az 1990-92 közötti eseteket összefoglaló multicentrikus tanulmány szerint (30 000 széklet mintát vizsgáltak) 0,4%-ban találtak *E. coli* O157-t, 2,3%-ban *Campylobacter*t, 1,8%-ban *Salmonellát* és 1,1%-ban *Shigellát*. Az *E. coli* O157 fertőzések voltak klinikailag a legsúlyosabbak, a betegek 47%-a került kórházba, *Campylobacter* infekció esetén 21%, *Salmonella* esetén 38%, *Shigella* esetén 25%-uk igényelt hospitalizációt.

Az *E. coli* O157 fertőzések az USA északi államaiban gyakoribbak, mint a déli államokban, a populáción belül az 5-9 éves gyermekekben és az 50-59 év közötti felnőttekben volt a kórkép a leggyakoribb. Az infekciók a nyári hónapokban gyakoribbak, mint télen.

A nem O157 *STEC* hasonló adatai ritkák, az O157:H7 és a nem O157 *STEC* arány a hasmenéses mintákban 1,8/2:1-hez. Németországban ezzel szemben az arány 0,2-0,4:1. Az USA-ban 1996-ban kezdődött az ún. Foodborne Disease Active Surveillance Network (FoodNET surveillance system), ami az O157:H7 és más patogének szűrését végzi hét helyszínen, 18 millió személy szűrésével. Az EU-ban 1997-ben, hazánkban 1998-ban (18/1998. (VI. 3.) NM rendelet. A fertőző betegségek és a járványok megelőzése érdekében szükséges járványügyi intézkedésekről) kezdődött meg a bejelentési és surveillance tevékenység.

Azt gondolják, hogy az O157 törzsek virulensebbek, mint a többi Shiga toxin termelő coli törzs. Jelenleg minden részletében még nem tisztázott, hogy mi ennek a fokozott virulenciának az oka a többi, nem O157 *ESTEC* törzzsel összehasonlítva. A legfontosabb virulencia faktoroknak a Shiga toxin 2 és az intimin termelő képességet tartják az O157 törzsek esetében. A többi virulencia faktor, mint az enterohaemolysinek, a serin proteáz (EspP, *E. coli* secreted protein P), a kataláz/peroxidáz (Katp), a haemoglobin felhasználás, a *Clostridium difficile* szerű toxin, a limfocita funkciót gátló faktorok, valamint az enteroaggregatív hőstabil toxinok jelenléte az alacsony csíraszámú fertőzésekben talán kevésbé jelentős. Összehasonlították a Shiga toxin termelő O157 és nem O157 törzsek virulencia sajátosságait. Úgy gondolják, hogy az O157 STX termelő törzsek klonális eredetűek, fenotípusos és genotípusos sajátosságaik igen hasonlóak. A fő STX termelő szerotípus O157:H7, de alkalmanként az O157:H- non motilis variánst is izolálták hasmenéses esetekből. Az O157 *E. coli* törzs biokémiai reakciói hasonlóak a többi coli törzshez, de néhány eltérést is találtak. Az O157 izolátumok egy része nem fermentál sorbitolt 24 óra alatt sem, és nem termel béta glukuronidázt (ezeket a tulajdonságokat az izoláció és azonosítás során kihasználják). A korábbi németországi O157 fertőzések izolátumaiban megfigyeltek azonban sorbitol fermentáló és béta glukuronidázt termelő törzseket. Úgy gondolják, hogy ezek egy különböző O157 *E. coli* klón tagjai. Az O157 törzsek shiga toxint termelő képessége is különböző. A legtöbb izolátum csak Shiga toxin 2 variánst termel, alkalmanként azonban megfigyelhető Shiga toxin 1 és 2 együttes termelődése, és igen ritkán észleltek csak Shiga toxin 1 termelést. Az O157 *E. coli* törzsek izolátumainak

többsége tartalmaz egy nagyméretű, 60 megaDa-s plazmidot (jelölése pO157). A plazmid azonosítására a CVD 419 DNS szekvencia (3.4 kb méretű EHEC plazmidból készített próba) próbával történő hibridizációt alkalmazzák. A plazmid szekvenciája ismert, és több lehetséges virulencia faktort azonosítottak a plazmidon. Néhány O157 izolátum kisebb méretű, 6,7 kb plazmidokat is tartalmaz, ezek az O157:H7 colicinogén fenotípusok.

A bacteriocinek protein toxinok, amelyek gátolják a hasonló, vagy rokon bakteriális törzsek növekedését. Általában szűk spektrumú antibiotikumoknak tarthatók és fenomenológiailag analógok az élesztő és a Paramecium (papucsállatka, csillós egysejtű nemzetség) killing faktoraival. Struktúráisan, funkcionálisan és ökológiailag azonban különbözőek. A bacteriocineket **André Gratia** (1893-1950, a penicillin felfedezője, Alexander Fleming kollégája) fedezte fel 1925-ben, annak kapcsán, hogy a baktériumok elpusztítására végzett kísérleteket. Az első ilyen molekulát colicinnek nevezte, mert elpusztította az *E. coli* baktériumot.



André Gratia 1893-1950

A kép forrása: Internet

A bacteriocineket többféleképpen lehet osztályozni, a termelő törzs, a rezisztencia mechanizmus, vagy a killing mechanizmus figyelembe vételével. Az első osztályozás alapján a Gram pozitív baktériumok bacteriocinjai a colicinek, az Archeáké a microcinek, a *coli*-ből származók szintén colicinek (korábban colicineknek a coli killereket nevezték). A colicinek a legrégebben tanulmányozott bacteriocinek, diverz molekulák és nem jelentik a coli által termelt összes bacteriocint. A legöregebb colicin a colicin V, jelenleg microcin V-nek nevezik. Ez sokkal kisebb méretű és termelődése különbözik a klasszikus colicinektől. A másik klasszifikációs lehetőség a killing mechanizmus. Ez lehet pórus kialakítás, DN-ase, nuclease aktivitás, a murein termelődés gátlása. Az elnevezés történhet a kódoló struktúra alapján, ami vagy kis plazmid, vagy kromoszóma, a molekulasúly, vagy a kémiai szerkezet alapján, így nagyméretű protein, polipeptid, szénhidrát oldalláncot tartalmazó, vagy nem tartalmazó fehérje, vagy atípusos aminosavakat tartalmazó protein pl. lantionin. Osztályozhatók továbbá a termelődésük alapján, riboszómális, postriboszómálisan modifikált vagy non-riboszómális fehérjékként.

Az egyik klasszifikáció a bacteriocineket I, IIA, IIB, IIC, III osztályba sorolja. Az I osztályú bacteriocinek kisméretű peptid inhibitorok, a nisin és a lantibiotikumok. A II osztályú bacteriocinek kis hőstabil fehérjék. IIA osztályúak a pediocinek, ezek N terminális konszenzus szekvenciát tartalmaznak (Tyr-Glu-Asp-Glu-Val-XAA-Cys). Potenciálisan alkalmazhatók élelmiszer tartósítására és gyógyászati célra, különösen *Listeria* ellenes aktivitásuk jelentős. A IIB bacteriocinek két peptid tartalmúak, a IIC bacteriocinek cirkulárisak. Megváltoztatják a membrán permeabilitást, a sejtfal architektúrát. A III. osztályú bacteriocinek nagy, hőlabilis proteinek

A fontosabb bacteriocinek a következők: agrocin, alveicin, aureocin, carnocin, colicin, curvaticin, divercin, enterocin, enterolysin, epidermin, erwiniocin, glycinecin, halocin, lactococin, lacticin, lecuccin, mesentericin, nisin, pediocin, lantaricin, sakacin, suktilin, sulfolobacin, thuricin17, trifolitoxin, vibriocin, varnerin.

A colicinek az *E. coli* toxicus proteinjei, amelyet bizonyos coli törzsek termelnek. Több mint 20 colicint azonosítottak. A bacteriocinek közé tartoznak, a külső környezetbe kerülve meggátolják más baktérium törzsek szaporodását, gátolva a kompetíciót. Fehérjéikkel komplexben szekretálódnak, ezek gátolják a saját sejtekre gyakorolt toxicus hatást.

A colicinek a külső membrán receptor struktúráihoz kötődnek, ezek segítségével transzlokálódnak a citoplazma membránba vagy a citoplazmába és különböző citotoxicus hatásokat fejtenek ki, mint a citoplazma membrán depolarizációja, DN-ase, RN-ase aktivitás, murein szintézis gátlás stb.

Szerkezetüket tekintve három domainből állnak, az N terminális rész a transzlokációs domain (1-190 AA) a col Ia-ban, a középső a receptor kötő domain (kb.190-451AA) és a C terminális citotoxicus domain (kb. 452-626 AA). A colicinek egyik típusa membrán csatornát alkotó colicin (ABE1, Ia, Ib, és N), ezek transzmembrán fehérjék és a sejt energia termelését kivezetve depolarizálják a citoplazma membránt. Az N terminális transzlokációs domain keresztül halad a külső membránon és a periplazmikus téren, a centrális domain kötődik a megfelelő receptorhoz és a C terminális citotoxicus domain képezi a citoplazma membrán csatornát. A nem pórusformáló colicinek a cytoplasmába transzlokálódnak, kötődnek a cellularis targethez és a citotoxicus domain pl. nukleáz aktivitást kifejtve feldarabolja az RNS-t vagy a DNS-t. A legtöbb colicin a külső membránon két receptor rendszert használva transzlokálódik.

Az A csoportú colicinek a BtuB (B/12/ twelve uptake) receptorhoz kötődnek, ami az *E. coli* sejtek B12 vitamin felvételében szerepet játszó receptor. A receptorhoz való kötődés a receptor kötő domain szétszavardásához vezet, ami az ún. immunitás fehérje leválását okozza és elindítja a colicin transzlokációját. A többi colicin is általában kisméretű, növekedést elősegítő metabolitok felvételét irányító pórusokhoz kapcsolódik.

Az első receptor a kezdeti kötést, a második receptor a transzlokációt segíti elő. A kezdeti kötésért felelős sejtfelszíni receptorok általában porinok, Omp F, FepA, BtuB, Cir (cathecolat típusú ferri ion transzporter – iron, és vas regulált colicin 1 receptor, porin), FhuA. A colicineket a receptorhoz való kötődés szerint is klasszifikálják. Felvételük a sejtbe specifikus periplazmikus proteinekkel történik. Az A csoportú colicinek a Tol fehérje rendszer öt proteinjén keresztül lépnek be a sejtbe, ezek a TolA, B, R, Q, (tolerance), Pal (Tol-Pal system, peptidoglycan associated lipoprotein). Az A csoportú colicinek a transzlokációhoz co-receptorokat is igénybe vesznek, ezek a TolC, OmpC, OmpF, és PhoE (trimer külső membrán porin, phosphate-limitation-inducible outer-membrane protein). A B csoportú colicinek a Ton rendszer fehérjén, a TonB, ExbB, Exb T, ExbD fehérjéken keresztül lépnek be, co-receptor nélkül. A sejtek elpusztítása végeredményben a pórus kialakításán, DN-ase, 16S RN-ase és tRN-ase aktivitáson alapul.

Valamennyi colicin plazmidon kódolódik. Általában két colicinogén plazmid található a baktériumokban, a nagyméretű, alacsony kópia számú plazmid, és a kisméretű, nagy kópia számú plazmidok. A nagyméretű plazmidok más géneket is hordoznak, köztük a colicin operont.

A colicin operon három fő génből, az immunitás génből, a colicin strukturális génből és a bacteriocin lysis/release protein génből áll. Az immunitás gén folyamatosan működik, az átíróadási irány a colicinével ellentétes. A bacteriocin release protein azonban a colicin strukturális gén stop kódján áthaladó leolvasással aktiválódik. A colicin expressziót az SOS

regulon szabályozza, ennek egyik része a LexA (DNS kötő represszor fehérje, kötődik az SOS box szekvenciához /TACTGTATATATACAGTA/), ami represszálja a gént. DNS károsodás esetén az egyszálú DNS felhalmozódása aktiválja a RecA /recombinase/ proteint, amely kötődve a LexA hoz elindítja annak autoprotease aktivitását. A LexA két részre hasad, és elveszíti represszor aktivitását, így az SOS regulon aktiválódik, elindul a DNS repair) represszor fehérje, amely több colicin expresszióját gátolja.

Járványok az USA-ban

Az első haemorrhagias colitissel asszociált *E. coli* O157:H7 kitörést 1983-ban publikálták a New England Journal of Medicine hasábjain (Riley LW, Remis RS, Helgerson SD, McGee HB, Wells JG, Davis BR, Hebert RJ, Olcott ES, Johnson LM, Hargrett NT, Blake PA, Cohen ML. Hemorrhagic colitis associated with rare Escherichia coli serotype. N Engl J Med 1983; 308:681-685).



Lee W Riley

A kép forrása: Internet

1982-1996 között 139 *E. coli* O157:H7 járvány volt az USA-ban, több mint 3000 megbetegedést regisztráltak, 22%-uk igényelt kórházi kezelést, 6% -ban lépett fel HUS vagy TTP (trombotikus trombocitopénias purpura) és a betegek 0,6%-a halt meg. A járványok gyakoribbak voltak az északi államokban. Ezt az új surveillance rendszer is megállapította. A leggyakoribb transzmissziós út étel (67%), ezt követi az emberről-emberre történő átvitel, rendszerint óvodákban, napközikben (22%), valamint a víz, uszodákban (8%), ivóvízzel (2%). Az étel által közvetített fertőzések leggyakoribb helyszínei a következők voltak: otthoni, éttermi, táborokban és iskolákban szerzett megbetegedések. Az otthon szerzett fertőzések magas aránya új tendencia és a surveillance rendszer eredményességének köszönhetően sikerült a fertőzéseket felismerni, mert a rendszer kisebb kitöréseket is képes volt detektálni. A leggyakoribb *E. coli* O157 fertőzést közvetítő élelmiszerek az USA-ban a darált marhahús, marhasült, szalámi, nyers tej, szarvashús, sárgadinnye, lucerna csíra, saláta, almabor, nem pasztörizált alma juice.

A nem O157 STEC törzsek a surveillance rendszer korlátai miatt ritkábban kerülnek felismerésre.

1990-ben észleltek egy *E. coli* O111 ac:NM (non motile) családi clustert, amelyben egy 15 hónapos lány HUS-ban meghalt.

1994-ben egy ritka szerotípust találtak, mely haemorrhagias colitist okozott, és 4 embert érintett. A helyi laborban csak azt tudták megmondani, hogy nem O157 :H7 törzsről van szó. A CDC azonosított egy STX2 termelő O104:H21 törzset. A későbbiekben 18 betegben mutatták ki a kórokozót, legtöbbjüknek nem véres hasmenése volt. Láz 40%-ban fordult elő és 22%-ban került sor kórházi kezelésre. Ezek között azonban HUS, vagy haláleset nem

fordult elő. A fertőző forrás a pasztörizáció után a tejüzemben kontaminálódott tej volt. A törzs abban az értelemben is szokatlan volt, hogy hiányzott az *E. coli* eaeA (attaching and effacing) génje.

A törzsek tipizálásának fejlődése, a subtípusok megállapítása a surveillance javulásával lehetővé teszi az egyes járványok szétszóródott eseteinek azonosítását. Lehetővé válik a látszólag sporadikus esetek közös vektorra, illetve rezervoírra való visszavezetése.

Erre példa 1997. június-júliusban egymástól sok száz mérföldre észlelt Michigan és Virginia államokbeli esetek azonosítása. A betegség súlyos kimenetelű volt, 70 beteget azonosítottak, 97%-ban járt véres hasmenéssel és 51%-uk került kórházba. A fertőzés közvetítője lucerna csíra volt. A subtípusizálást ekkor már Pulse Field Gél Elektroforézissel végezték (PFGE). Azonosították a magvakat is, amelyekből a csírákat növesztették és visszakövetéssel kiderítették, hogy a magok csak ebben a két államban kerültek forgalmazásra. Lehetővé vált a fertőzött magvak kereskedelmi forgalomból való kivonása. A subtípusizálás több epidemiában is lehetőséget nyújtott a közvetítők azonosítására. Az egyes járványokban saláta, alma juice, valamint fagyasztott darált marhahús (hamburger járványok esetében) szerepelt közvetítőként. A CDC a subtípusizálásra a PFGE technikát (a tipizálási technikák leírását később ismertetjük) alkalmazza a surveillance laboratóriumokban. A CDC nemzetközi adatbázisában az *E. coli* O157:H7 törzs subtípusainak PFGE mintázata tárolásra kerül és ezzel tudják összehasonlítani a helyi mintázatokat a laboratóriumok.

Az 1993-as hamburger járvány után szigorú guideline-kat javasoltak a hamburger sütési hőmérsékletével és idejével kapcsolatban. 1994-ben nyilvánosságra hozták, hogy az *E. coli* O157:H7 volt a nyers darálthús szennyezője. Az US Department of Agriculture új kezelési útmutatót és címkézést fejlesztett ki. 1996-tól új hús inspekciós gyakorlatot vezettek be, megváltoztatták a szalámi gyártási előírásokat is. Felismerték, hogy a szarvasmarhák és a szarvasok az *E. coli* O157:H7 fontos rezervoírjai és javították a saláta feldolgozási metódusokat is. A legnagyobb amerikai friss alma juice előállítók pasztörizációt vezettek be, és azokat a tejüzemeket, amelyek nem megfelelő higiéniai eljárásokat követtek és felelősek voltak O157:H7 fertőzések kitöréséért, bezárták.

Shiga toxin termelő *E. coli* fertőzések az Európai kontinensen

Az első, étel által okozott STEC O157 betegséget 1982-ben észlelték az USA-ban. Itt és az Egyesült Királyságban is gyakorlatilag azonnal kiderült, hogy a baktérium súlyos közegészségügyi problémát jelent. Ezzel szemben a kontinentális Európában lényegesen ritkábban figyeltek meg STEC O157 fertőzést. A kontinensen az első felismert haemorrhagiás colitist Belgiumban írták le 1987-ben. Az első, STEC O157 által okozott HUS-t Németországban ismerték fel 1988-ban. Valamennyi, azóta közzétett tanulmány a STEC emberi előfordulásáról azt állapította meg, hogy a sporadikus és a járványos fertőzések előfordulása ritkább, mint az USA-ban vagy az UK-ban. Az 1990-es évektől azonban nagyobb járványokat is észleltek. Európában a kérdésre specializálódott szervezetek az European Study Group on EHEC, a SALMNET-Enternet Network és az European V-Tech Club.

Az európai STEC törzsek O szerotípusai a 90-es években a következők voltak: O157, O26, O111, O103, O128, O91, O113, O2, O9, O145, OX3, O1, O8, O22, O121, O146, O5, O18, O117, O118.

Adatokat a következő országok szolgáltatnak (csökkenő sorrendben): Ausztria, Belgium, Csehország, Finnország, Franciaország, Németország, Görögország, Magyarország, Olaszország, Norvégia, Szlovénia, Spanyolország, Svédország, Hollandia.

Szórványos STEC O157 eseteket jelentettek Szerbiából, Portugáliából, Horvátországból, Máltáról, Lengyelországból, és Törökországból.

Az ETEC előfordulás gyakorisága a hasmenéses betegek között országonként a következő: 2% feletti Németországban, Hollandiában, Ausztriában és Svájcban, 1% alatti Olaszországban és Szerbiában.

Az ETEC izolátumok között az O157 törzsek előfordulása kevesebb, mint egyharmad.

ETEC és ETEC O157 pozitivitás országonként

Magyar	-	0,8	
Német	9,3	2,7	1988-91
Holland	4,0	2,0	1989-93
Német	2,8	0,4	1994
Ausztria	2,8	0,4	1995
Svájc	2,0	0,6	1996-97
Finn	1,4	0,6	1996
Spanyol	1,3	0,2	1992-95
Svájc	1,2	0,0	1990
Cseh	1,1	0,2	1988-95
Belgium	1,0	0,2	1990-95
Olasz	0,8	0,0	1992
Szerb	0,3	0,0	1993

HUS incidencia (100 ezer lakos, 0-15 éves korosztály)

Dél-Német(Bavaria)	1,9
Holland	1,5
Svájc	1,5
Belga	1,4
Litván	1,0-2,0
É-Német	1,0
Francia	0,7
Ausztria	0,4
Olasz	0,2
Málta	0,0

Az O157 és más ETEC szerocsoportok azonosítása LPS elleni antitestekkel történik. A HUS betegekben a STEC pozitív betegek aránya 61-93%. A legtöbb HUS esetben STEC O157 fertőzést azonosítottak. STEC járványok Európában sokkal ritkébbak, mint az USA-ban. 17 járványt írtak le 9 országban és 10 másik országból azt jelentették, hogy egyáltalán nem volt STEC járvány (Ausztria, Belgium, Horvátország, Dánia, Görögország, Málta, Norvégia, Lengyelország, Szlovénia, Svájc).

Az első *E. coli* járványt Európában Magyarországon írták le 1977-ben, de ekkor még nem tudták azonosítani, hogy ez *ESTEC* járvány volt-e, vagy nem. Később, retrospektív vizsgálattal igazolták a coli törzsek STX termelését.

A legtöbb európai járvány (14/17) a 90-es évek közepéig fordult elő, és elsősorban *STEC* O157 okozta, de 7 járványban nem O157 *STEC* törzsek szerepeltek kórokozóként. Két járványban pedig 2 különböző szerotípus fordult elő együttesen.

8 epizód limitált volt, családokban, iskolákban, idősok otthonában, kórházakban emberről-emberre terjedve alakult ki. 9 kitörést HUS fellépés következtében detektáltak. Az *ESTEC* pozitivitás a HUS esetek 27-93%-ban volt jelen és ezek közül az O157 pozitivitás 0-83%-ban fordult elő.

Ezeket a járványokat a következő *ESTEC* szerocsoportok okozták

Ország	év	szerocsoport	előfordulási hely	HUS
Magyar	77	O26	kórház	?
Német	88	O157	egyházi	6
Cseh	88	O157, O26	idősok otthona	5
Magyar	90	O157	család	0
Magyar	91	O157	?	0
Német	92	O157	iskola	3
Olasz	92	O111	közösség	9
Francia	92	O111	közösség	10
Francia	92	O119	közösség	4
Német	93	O157	család	1
Holland	93	O157	közösség	4
Olasz	93	O157, O111	közösség	15
Spanyol	95	O111	iskola	0
Svéd	95	O157	közösség	29
Cseh	95	O157	közösség	?
D-Német	95-96	O157	közösség	47
Finn	97	O157	közösség	1

Tanulásgul megállapítható, hogy az európai járványokban kevesebb eset fordult elő, mint az USA-ban. Ezt az amerikaiak az európai surveillance rendszer hiányosságaival magyarázzák. Az amerikai és angol járványokat elsősorban a nem kellően átsütött hamburgerek okozták. Az európai járványok közül 7 esetben a közvetítő tényező már akkor sem derült ki. Egy magyar járvány közvetítője élelmiszer volt, 1 kecsketej, 1 kecskesajt, a többi emberről emberre történő (3), uszodavíz (2), illetve ivóvíz közvetítéssel jött létre. Egyetlen európai járványban sem volt nem kellően sült hús a közvetítő. Az epizódok egy részében vidéki környezet, a kérődzők trágyájával való kontamináció szerepelt. *STEC* törzsek számos országban voltak jelen szarvasmarhákban, sertésekben és birkákban. 11 országban detektáltak *STEC* törzseket egészséges marhák bélrendszerében. Az állatokban a törzsek hordozási rátája 11-21%. A *STEC* O157 törzsek gyakorisága azonban 1% alatti. Az O157 törzsek a marhák béltraktusában csak igen szórványosan vannak jelen. Európában általában más patogén szerocsoportok találhatók a marhák bélrendszerében és székletében. Ezek csökkenő gyakorisági sorrendben a következők: O26, O111, O103, O113, O128.

A pozitív állatok száma az istállóban tartott felnőtt marhák között 1,5-10 %, és sokkal alacsonyabb a borjak között. Ez a táplálkozási különbséggel magyarázható, a szoptatott állatokban ritkább, a felnőtt, kérődző, fermentációval járó táplálkozás esetén gyakoribb. A marhákon kívül a STEC O157 Németországban előfordult birkákban, és Csehországban kecskékből.

Nem O157 STEC törzsek izolálásra kerültek birkákból, kecskékből, disznókból, macskákból, kutyákból. Nem voltak megtalálhatók szárnyasokban. Ezekből az állatokból származó STEC törzsek azonban nem tartoztak a jelentős humán pathogén szerotípusok közé. Az élelmiszer ellenőrzés Európában is a húsipari termékekre koncentrálódik, és elsősorban az O157 jelenlétének vizsgálatára. 5 országban mutatták ki darált marhahúsban ezt a baktérium törzset (Németország, Ausztria, Dánia, Olaszország, Spanyolország) és egyáltalán nem találták meg Máltán, Görögországban és Szlovéniában. Megtalálták az O157 törzset nyers tejben Ausztriában, Németországban és Olaszországban. Európában a STEC törzsek a hasmenéses betegségek 0,9%-ban voltak jelen és ezek 80%-a nem O157 szerocsoporthoz tartozott.

A Sakai járvány

A legtöbb beteget érintő EHEC járvány Japánban zajlott 1996 májusa és decembere között. Az *E. coli* O157:H7 okozta járvány során 9451 megbetegedés, 121 HUS és 12 haláleset fordult elő. Összesen 16 kitörésből állt. A legtöbb eset **Sakai**-ban, általános iskolás és óvodás gyermekek között lépett fel (9 incidens, 2470 gyermek). 1991-1995 között több mint 10 beteget érintő kitörés általános iskolákban két alkalommal, óvodákban négy alkalommal fordult elő.

1996. július 12-én este Sakai-ban általános iskolás kisgyermekeken az iskolában elfogyasztott ebédet követően véres hasmenés lépett fel. A tünetek megoszlása a hospitalizált 398 gyermekben a következő volt: hasi fájdalom 98,8%, hasmenés 96,5%, 12 napon túli hasmenés 39,5%, véres hasmenés 57%, 37 °C feletti testhőmérséklet 80,2%, hányinger 41,9%, hányás 36%. Immunomágneses szeparációval izolálták az O157:H7 törzseket és PFGE technikával igazolták az azonosságukat. A hospitalizált gyermekek közül 129-ből (32,4%) izolálták az O157:H7 *E. coli* törzset és 31 izolátumot vizsgáltak tovább PFGE-vel. Az izolátumok identikusnak bizonyultak.

A fertőzés közvetítője fehér retek csíra volt, amely a visszakövetés szerint egyetlen farmról származott. A retek csírákat július 5 - 7 között szállították a városba és az ebédhez felszolgált zöldségként július 8-9-10-én fogyasztották el. A fehér retek csírákat 1996 januárjában Észak-Amerikából importálták. Megvizsgáltak 11 magmintát, amit ugyanabban a periódusban importáltak az USA-ból, de nem találtak rajtuk *E. coli* baktériumot. A környező marhafarmokon, csatornáknál szintén nem sikerült kimutatni az O157:H7 törzset. Az érintett farm a kérdéses időszakban, július 1-11 között 24,6 t fehér retek csírákat szállított Japán hét prefekturájába. Szimultán kitöréseket figyeltek meg a Sakai-hoz közeli Habikino városban egy idősök otthonában. 98 megbetegedésből 6 esetben PFGE-vel identikus O157:H7 izolátum került azonosításra. Kitörést figyeltek meg Kyotóban egy vállalati centrumban (47 beteg), valamint 157 sporadikus eseményt Osaka prefekturában. Ezekből a sporadikus kitörésekből 63 O157:H7 *E. coli* törzset izoláltak (57 tüneteket mutató egyénből) és ezek közül 56 törzs (88,9%) PFGE mintázata azonos volt a Sakai járvány mintázatával. A járvány során epidemiológiai evidenciák, valamint kizárólagos alapon feltételezték, hogy a fertőzés közvetítője fehér retek csíra volt. A nyersen felszolgált csíra bizonyult az egyetlen közös közvetítőnek a különböző területeken megfigyelt fertőzésekben.

Úgy gondolják, hogy a fehér retek csírák fertőződése a csírák növesztése során alkalmazott, O157:H7-vel kontaminálódott öntöző vízből származott. A reservoirt azonosítani nem sikerült.

Az USA-ban az 1982-1995 közötti 75 kitörés 19%-ában szerepelt növényi eredetű fertőzést közvetítő tényező, saláta vagy almabor.

Japánban 1996-ban három további városban szerepelt saláta közvetítőként O157:H7 járványokban. (Michino H, Araki K, Minami S, Takaya S, Sakai N, Miyazaki N, Ono A, Yanagawa H. Massive Outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 Infection in schoolchildren in Sakai City, Japan, associated with consumption of white radish sprouts. *Amer J Epidemiol* 1999 150, 787-796).

Az *E. coli* törzsek tipizálása

Az *E. coli* genetikailag heterogén baktérium törzs, általában nem patogén, része lehet az emberi és állati bél mikroba flórának, azonban néhány speciese olyan géneket akvirálhat, amelyek intestinalis vagy extraintestinalis betegséget okozhat. Az enterális betegségeket okozó *E. coli* törzsek különböző pathotípusokba kerültek besorolásra virulencia faktoraik és betegség okozó mechanizmusaik alapján. Az egyik pathotípus a Shiga toxint termelő *E. coli*, STEC vagy szinonimaként VTEC, ami a verotoxint termelő *E. coli* törzsek jelölése. Ezek az *E. coli* törzsek legalább egy Shiga toxin-szerű citotoxint termelnek. Szinonimaként használják a VT és ST EC elnevezéseket. Azokat a STEC illetve VTEC törzseket, amelyek haemorrhagias colitist és HUS-t okoznak, enterohaemorrhagias *E. coli* (EHEC) törzseknek nevezik. A kérődzők, főként a szarvasmarhák a STEC törzsek jelentős rezervoírjai. Az emberi fertőzések a rezervoírból való kikerülés útján, széklettel szennyezett táplálék, vagy víz révén a marhatenyésztő telepekről kerülnek ki. A marhatenyésztés, illetve a marhahús készítés ezért a legfontosabb célterületei a fertőzések megelőzésének. Az intervenciós stratégiák célpontja az ételmező kontamináció csökkentése. A különböző környezetvédelmi stratégiák szempontjából kulcskérdés, hogy a patogén STEC törzsek ürítését és a telepekről való kikerülését megakadályozzák. Több módszert ismernek az STEC törzsek karakterizálására és azoknak a tényezőknek a feltárására, amelyek a mikroorganizmusok ürítését befolyásolják. További lényeges terület azoknak a mechanizmusoknak a feltárása, amelyek révén az STEC törzsek emberi betegséget okoznak.

STEC törzseket többféle módszerrel jellemzik. Legelterjedtebb a szerotipizálással történő klasszifikáció. Az *E. coli* izolátumok a következő szerotípusokkal jellemezhetők: O (német, ohne-nélkül) antigén, amely a setjfal lipopolisaccharid (LPS) részének poliszaccharid komponense vizsgálatán alapul. A H antigén (hauch-csilló) a flagella protein változatainak jellemzésére épül. A K (kapsel) antigén besorolás a tok poliszacharidja alapján történik. 174 O antigént különböztettek meg, a számozás 1-181-ig tart. A 31, 47, 67, 72, 93, 94, 122 típusokat törölték. 53 H antigént különítettek el a nemzetközi szerotipizálási séma alapján. Az *E. coli* izolátumokat az O és a H antigének különböző kombinációi jelölik.

A STEC szerotípusok elég nagy százaléka non-motilis (NM) H antigén mutáns törzs. Kiegészítő vizsgálatokkal meg lehet határozni az egyes NM szerotípusokon belül a baktérium specieseinek különbségeit. Példa erre az O157:NM STEC törzs, amely a gyakran előforduló O157:H7 STEC törzs mutáns változata is lehet, vagy lehet teljesen különböző O157 törzs is. A hagyományos O157:H7 STEC törzs sorbitol bontás tekintetében negatív és világszerte

előfordul. Az O157:NM STEC törzs azonban sorbitol pozitív és csak Európa bizonyos részein található meg.

Sok *E. coli* izolátum, beleértve STEC specieseket, olyan O és H antigént, esetleg mindkettőt tartalmazhat, amelyek nincsenek benne a nemzetközi meghatározási rendszerben és ennél fogva nem szerotipizálhatók. E mellett elég limitált az *E. coli* szerotipizálásra akkreditált laboratóriumok száma. Ezzel együtt a szerotipizálás alapvető az STEC diagnosztikájában, ez a kezdő lépése az STEC törzsek jellemzésének. A szerotípusokat illetően az O157:H7-nek kiemelkedő jelentősége van az emberi betegségek szempontjából, ezért rendkívül fontos a kórokozó törzs STEC szerotipizálás során a lehetséges két fő kategóriába, O157 vagy nem O157 szerotípusokba történő besorolás.

A szerotípusok asszociációit vizsgálva a különböző súlyosságú emberi, sporadikus, vagy járványos betegségekkel, az a javaslat született, hogy a STEC törzseket 5 szeropathotípusba csoportosítsák, A-E-ig.

Szeropathotípus A: O157:H7 és O157:NM. A legvirulensebb törzsek tartoznak ide. A betegség asszociáció nagy frekvenciájú, a járványokban való részvétel, haemorrhagias colitissel és HUS-val való társulás gyakori.

Szeropathotípus B: O26:H11, O103:H2, O111:NM, O121:H19, O154:NM. Emberi betegség asszociációjuk közepes, járványokban való részvételük nem gyakori, haemorrhagias colitissel vagy HUS-val alkalmanként asszociálnak. A törzsek pathogenitása hasonlít az O157 STEC-hez, súlyos betegségeket és járványokat is okozhatnak, de részvételük gyakorisága az előző szeropathotípusnál ritkább.

Szeropathotípus C: O5:NM, O91:H21, O104:H21, O113:H21, O121:NM, O165:H25 és mások. Betegség asszociációjuk alacsony, járványokban való részvételük ritka. Társulhatnak HUS és haemorrhagias colitis előfordulásával. Ezek a pathotípusok ritkán okozhatnak sporadikus HUS-t, általában azonban nem okoznak járványokat.

Szeropathotípus D: O7:H4, O69:H11, O103:H25, O113:H4, O117:H7, O119:H25, O132:NM, O146:H21, O171:H2, O172:NM, O178:H8, és mások.

Betegségekkel való asszociációjuk alacsony, részvételük járványokban ritka, haemorrhagias colitissel vagy HUS-val nem asszociáltak. Sporadikus hasmenéses esetekben előfordulhatnak kórokozóként.

Szeropathotípus E: O6:H34, O8:H19, O39:H49, O46:H38, O76:H7, O84:NM, O88:H25, O98:H25, O113:NM, O136:NM, O143:H31, O156:NM, O163:NM és mások

Nem kórokozók, járványok kitorésében nem fordultak elő kórokozóként és nem társulnak haemorrhagias colitissel vagy HUS-val. Ez a STEC szeropathotípus eddig nem okozott emberi betegséget.

Ha a virulencia gének jelenlétét pathológiai markerekként együtt értékelték a szeropathotípusokkal, a mintázat többnyire nem volt egyértelműen kapcsolható az egyes szeropathotípusokhoz. Különböző kombinációk mindegyik szerotípusban előfordultak. A szeropathotípus koncepció hasznos lehet a bakteriális kórokozók betegséget okozó képességének felderítésében, de egyéb megfontolások is szükségesek a biztos diagnosztikához. A szerotipizálás alkalmas eszköz volt az STEC törzsek bizonyos különbségeinek feltárásában.

Dániai betegekből származó 312 STEC izolátum 50 O és 75 H szerotípushoz tartozott.

A STEC törzsek szubtipizálási módszerei

Az STEC törzsek genetikai diverzitása enormis. Az O157:H7 serotípuson belül a diverzitás az O szigetekben bekövetkező inzerciók és deléciók, valamint bakteriofágok következménye. Epidemiológiai tanulmányok, járványok vizsgálata, illetve földrajzi területekhez kötött ételfertőzések tanulmányozása szubtipizálási módszereken alapult. Ezek a technikák képesek különbséget tenni az adott szerotípuson belül. Ezeket a módszereket leginkább az O157:H7, EHEC tanulmányozására fejlesztették ki. Az egyik legelterjedtebben alkalmazott szubtipizálási módszer a pulse-field gel electrophoresis, PFGE. Az eljárás során a bakteriális kromoszóma DNS-ét restrikciós enzimmel történő emésztéssel 20-25 darabra vágják, amelyeket azután gél elektroforézissel szeparálnak (Gerner-Smidt P, Ribot EM, Fair MA, Gautam R, Cameron DN, Hunter SB, Swaminathan B, Barrett TJ. Standardization of pulsed-field gel electrophoresis protocols for the subtyping of *Escherichia coli* O157:H7, *Salmonella*, and *Shigella* for PulseNet. Foodborne Pathogens and Disease. Spring 2006, 3(1): 59-67.)



Peter Gerner-Smidt
A kép forrása: Internet

A fragmens mintázatok összehasonlítása lehetővé teszi az egyes izolátumok rokonságának megállapítását.

Genetikai különbségeket feltáró módszerek a multi-locus sequence typing (MLST) és a repetitíve egységeket vizsgáló PCR (repetitive element PCR, polimeráz láncreakció, polymerase chain reaction), amelyek a bakteriális genom különböző területeinek génszekvenciáját vizsgálva adnak lehetőséget az összehasonlításra.

Az említett genetikai elemző módszerek közül a PFGE bizonyult diszkriminatív képesség szempontjából a legeredményesebbnek. 92 O 157:H7 izolátumból 72 eltérő profilt sikerült detektálni PFGE-vel, mindössze 14-et repetitíve elementum PCR-vel, MLST-vel pedig csak ötöt. Standardizációs protokoll alapján a DNS emésztés XbaI (*Xanthomonas badrii*) enzimmel javasolt, így az összehasonlítás a PulseNet hálózaton a különböző országok eseteinél is lehetséges. A PFGE diszkriminációs képessége egy második enzimmel, BlnI (*Brevibacterium linens*) emésztéssel való kiegészítés révén növelhető. A PFGE technika rendkívül hasznosnak bizonyult a fertőző forrásokból származó egyes izolátumok azonosításában, legyenek ezek tápanyagok, állatok vagy betegek.

Ezzel a technikával vált lehetővé olyan járványok felfedése, amelyek amúgy észrevétlenek maradtak volna. Az analízisek azt mutatják, hogy 67 %-val növekedett a járványok detektálhatóságának szenzitivitása.

PFGE technikával igazolták, hogy a dániai STEC infekciók legnagyobb része sporadikus infekció volt.

A PCR alapú multiple locus variable-number tandem repeat (VNTR) analysis technika a változó számú tandem duplikációs szakaszok hosszát értékeli. Ez a subtipizálási módszer a PFGE-hez hasonló szenzitivitását és specifitását felülmúlja azt.

A multilokusz szekvencia tipizálás (MLST) az ún. house keeping gének nukleotid szekvencia variánsait vizsgálja. Az eredeti analízis 7 gént valamint 2 membrán proteint, az OmpA-t és az EspA-t vizsgálta. Az O157:H7 STEC törzs 77 izolátumát elemezve a módszer nem tárt fel diverzitást.

Az *adk*, *fumC*, *gylB*, *icd*, *mdh*, *purA* és *recA* gének fragmentumainak (*adk*-adenylate kinase, *fumC*-fumarat hydratase, *fumarase*, *gyrB*-gyraseB, *icd*-isocitrate dehydrogenase, *mdh*-malate dehydrogenase, *purA*-adenylo succinate synthetase, *recA*-recombinaseA) amplifikációja és szekvencia analízise alapján az *E. coli* fajok rokonsága megállapítható az MLST adatbázisával (Multi Locus Sequence Typing) összevetéssel (<http://mlst.ucc.ie/mlst/dbs/Ecoli/.a>). A módszer felhasználható az egyes *coli* törzsek rokonságának kiderítésére az eBURST (based upon related sequence types version 3 <http://eburst.mlst.net/>) és a Clonal Frame (version 1.1 <http://www.xavierdidelot.xtreemhost.com/clonalframe.htm>) programok alkalmazásával.

Az egyes komplexek kialakításának szekvencia alapját hat identikus allél jelenléte adja meg egy 1000-es mintában.

A fenti módszerrel a nigériai gyerekek hasmenéses székletmintáiban 3344 *E. coli* izolátumot tipizáltak és azt figyelték meg, hogy ezek 1985 szekvencia típushoz tartoznak és a BURST algoritmus alkalmazásával 103 komplexbe sorolhatók a hat alléles definíció alapján.

Ezen belül a HEp-2 sejtekhez történő adherencia tesztben pozitív, enteroaggregatív *E. coli* törzsek közül 96-ot identifikáltak. Az összes EAEC törzs 16 szekvencia típus komplexbe volt sorolható, 40%-ban pedig három fő csoportba (Okeke I.N., Wallace-Gadsden F., Simons R., Matthews N., Labar A.S., Hwang J., Wain J. Multi-locus sequence typing of enteroaggregativ *Escherichia coli* isolates from Nigerian children uncovers multiple lineages. J Plos One 5, 1-12, 2010)

1987-től Ahmed és mtsai fágtipizálási rendszert fejlesztettek ki (Ahmed R, Bopp C, Borczyk A, Kasatiya S. Phage-typing scheme for *Escherichia coli* O157:H7. J Inf Dis, 1987, 155, 4, 806-809). A fágtípusok száma az eredeti 62-ről 88-ra nőtt. Ez a módszer hasznos kiegészítője a PFGE analízisnek.

Ugyancsak hasznos kiegészítő a virulencia gének jelenléte alapján történő STEC subtipizálás. Ebben a vizsgálati panelben a Shiga toxin gének (STX), az *E. coli* attaching and effacing (tapadási és csupaszítási gének, EAE) gének és az EHEC haemolysin gének (EHLY/EHXA) kerülnek vizsgálatra. Az STX és a fág subtipizálás alapján a dán, súlyos megbetegedéseket okozó O157:H7 STEC törzsek vizsgálata azt mutatta (63 szarvasmarha és 86 humán izolátum), hogy az STX2 pozitív izolátumok okozták a súlyos humán betegséget, és ezek a törzsek a szarvasmarha izolátumoknak csak igen kis százalékát tették ki. Úgy látszik, hogy a marhákból származó O157:H7 törzseknek csak igen kis része okoz humán megbetegedést.

A STEC több mint 435 serotípusát mutatták ki a szarvasmarhák ürülékében. Embertől több mint 470 serotípust izoláltak. A legtöbbjüket megtalálták a szarvasmarhákban, a marhahúsban vagy mindkettőben. Észak-Amerikában a marhák, Ausztráliában a birkák a STEC legnagyobb rezervoárjai. A különböző országok lábasjószág állományában, illetve az egyes csordákban a prevalencia arány 0-100%. A legalacsonyabb a prevalencia arány a fehér borjúbán, 0-9,9 %. Az O157:H7 STEC szerotípusok ürítését befolyásolja a szoptatás és a marhák kora. Meleg hónapokban az ürítés nagyobb mértékű, mint a hideg hónapokban. Az ürülékben 4-10 millió CFU/g (colony forming unit) mennyiség ürülhet, általában 10 és 100 CFU/g között van az ürített baktériumok mennyisége. A baktériumok ürítése nem folyamatos. Nem találtak különbséget a legelőn, vagy a tenyésztelepen táplált marhák ürítése között. Az állatok egy része magas koncentrációban üríti az O157:H7 STEC-ket néhány héten át, ezeket perzisztáló ürítőknek nevezik. Ezekben az állatokban az STEC a rectum terminális területén colonizálódott. Matematikai modellezéssel megállapították, hogy az állatok között szuper ürítők is jelen vannak. A vágóhídi marhák rectális faecesét vizsgálva kimutatták, hogy 10000 CFU/g feletti mennyiségű mikroorganizmust az állatok 9%-a, más vizsgálatokban 3,7%-a ürített. Az ürítés időtartama változó, de általában rövid. Az O157:H7 STEC törzseket 1-10 hétig, az O26 STEC-t 1-3 hétig ürítették az állatok. Úgy gondolják, hogy az O157:H7 STEC-t az állatok hosszabb ideig és nagyobb koncentrációban ürítik, mint a nem O157 STEC-ket. Amerikai tanulmányban különbséget találtak az O157 STEC minták előfordulási gyakoriságában az erjesztett magvakkal táplált marhákban, ahol hatszor gyakoribb volt a STEC előfordulás. Geográfaiilag is különbség mutatkozott az ürítés mértékében. Nebraskában kilencszer gyakoribb volt a kórokozó ürítés, mint Kelet Coloradóban. Birkákból több mint 100 STEC szerotípust izoláltak.

A STEC szerotípusokat hordozó sertések között rendszeresen előfordul az ún. oedema-betegség. Ez a fajra specifikus megbetegedés. 30-40%-os morbiditású, 90%-os mortalitású, STX2e által okozott, vaszkuláris léziók következtében kialakuló gastrointestinális és idegrendszeri tünetekkel, a szemek körül, a homlokon, submandibularisan, a gyomor bélrendszerben oedema képződéssel, megelőzően hasmenéssel, étvágytalansággal, ataxiával járó kórkép. A sertések között gyakori az O157:nem H7 törzsek és az STX negatív törzsek hordozása (Post KW, Bosworth BT, Knoth JL. Frequency of virulence factors in *Escherichia coli* isolated from pigs with postweaning diarrhoea and edema disease in North Carolina. Swine Health and Production 2000, 8, 119-120)



A sertések oedema betegsége (stx2e típusú toxin, Gb4 receptor). A képek forrása: Internet

A STEC törzsek okozta emberi betegségek

Mintegy 500 STEC szerotípust izoláltak humán megbetegedésekből. Ezek többségéért kevesebb, mint 10 O szerocsoportba tartozó coli törzs volt felelős. Az országok többségében az O157:H7 szerotípus okozza a legtöbb betegséget és járványt. Dániában a STEC infekciók 26%-ában, Argentínában 60%-ban, USA-ban 30%-ban az O157:H7 volt a kórokozó. A nem O 157 szerocsoportok és a szerotípusok gyakorisága országról országra változik, a leggyakoribbak az O26, O103, O111, O145.

Az STEC-vel történő fertőződés

Az ember a STEC-vel kontaminált élelmiszer, víz fogyasztása útján, vagy állatokkal történő direkt kontaktus során fertőződik. Előfordulnak sporadikus esetek, és járványos kitörések, akár több ezer ember érintettségével. A fertőzés forrása lehet hús (USA-ban gyakran nem kellően megsütött marhahúsból készült hamburger), konyhatechnikai előkészítő eljárást nem igénylő, étkezésre kész kolbászfélék, nyers tej, sajtok, nem pasztörizált, almából készült üdítőitalok (almabor, almajuce), saláta, sárgadinnye, lucernahajtás, retekajtás, ivóvíz, fürdővíz, állatkontaktus. Észak-Amerikában és az Egyesült Királyságban az O157:H7 fertőzés fő forrása a sületlen hamburger volt. A kontinentális Európában ez nem fordult elő. A kórokozó transzmissziója történhet emberről-emberre. Az O157:H7 fertőzést okozó baktérium csíraszám dózisa alacsony, általában 50- néhány 100 kórokozó jut a szervezetbe.

A STEC emberben a következő tüneteket, betegségeket okozhatja:

- nem okoz betegséget
- vizes hasmenés
- véres hasmenés
- HUS- acut veseelégtelenség, microangiopathias haemolyticus anaemia thrombocytopaenia, elsősorban a vese az érintett szerv, de több szerv érintettsége is előfordul, így a központi idegrendszeré, tüdőé, hasnyálmirigyé és a szívé. HUS az

O157:H7 STEC törzzsel fertőzött emberek 5-10 %-ban alakul ki. 5 évnél fiatalabb gyermekek és idősek a szövődményekre érzékenyebbek.

A németországi *E. coli* O104:H4 járvány

(Bielaszewska M, Mellmann A, Zhang W, Köck R, Fruth A, Bauwens A, Peters G, Karch H. Characterisation of the *Escherichia coli* strain associated with an outbreak of haemolytic uraemic syndrome in Germany, 2011: a microbiological study. The Lancet 2011, www.thelancet.com/infection Published online June 23, 2011 DOI:10.1016/S1473-3099(11)70165-7.

Mellmann A, Harmsen D, Cummings DA, Zentz EB, Leopold SR, Rico A, Prior K, Szczepanowski R, Ji Y, Zhang W, McLaughlin SF, Henkhaus JK, Leopold B, Bielaszewska M, Prager R, Brzoska PM, Moore RL, Guenther S, Rothberg JM, Karch H. Prospective genomic characterization of the German enterohemorrhagic *Escherichia coli* O104:H4 outbreak by rapid next generation sequencing technology. PLoS ONE 2011, 6 (7): e22751. doi:10.1371/journal.pone.0022751.

Frank C, Werber D, Cramer JP, Askar M, Faber M, an der Heiden M, Bernard H, Fruth A, Prager R, Spode A, Wadl M, Zoufaly A, Jordan S, Stark K, Krause G for the HUS Investigation Team. Epidemic profile of Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 outbreak in Germany — preliminary report NEJM 2011. 10.1056/nejmoa1106483 nejm.org.

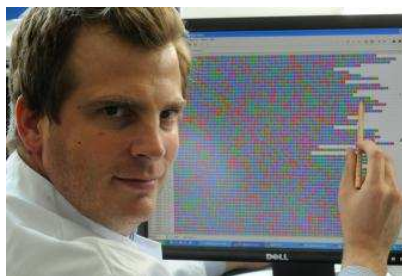
Rohde H, Qin J, Cui Y, Li D, Loman NJ, Hentschke M, Chen W, Pu F, Peng Y, Li J, Xi F, Li S, Li Y, Zhang Z, Yang X, Zhao M, Wang P, Guan Y, Cen Z, Zhao X, Christner M, Kobbe R, Loos S, Oh J, Yang L, Danchin A, Gao GF, Song Y, Li Y, Yang H, Wang J, Xu J, Pallen MJ, Wang J, Aepfelbacher M, Yang R and the *E. coli* O104:H4 Genome Analysis Crowd-Sourcing Consortium. Open-source genomic analysis of Shiga-toxin-producing *E. coli* O104:H4. NEJM 2011. 10.1056/nejmoa1107643 nejm.org,

Rasko DA, Webster DR, Sahl JW, Bashir A, Boisen N, Scheutz F, Paxinos EE, Sebra R, Chin C-S, Iliopoulos D, Klammer A, Peluso P, Lee L, Kislyuk AO, Bullard J, Kasarskis A, Wang S, Eid J, Rank D, Redman JC, Steyert SR, Frimodt-Møller J, Struve C, Petersen AM, Krogfelt KA, Nataro JP, Schadt EE, Waldor MK. Origins of the *E. coli* strain causing an outbreak of hemolytic-uremic syndrome in Germany. NEJM 2011. 10.1056/nejmoa1106920 nejm.org. közlemények alapján)

Az összefoglaló elkészítéséig a német járványból származó 7 *Escherichia coli* izolátum szekvencia analízisét publikálták folyóiratokban. A TY2482 (Rohde H et al. New England J Med, NEJM, 2011), és a H11218280 vizsgálatát a BGI (Beijing Genomics Institute), a genom összeállítását Nick Loman, Health Protection Agency, HPA, UK készítette el, az LB22692, LB226543, LB226755 és LB226806 törzsekét A Mellmann, M. Bielaszewska és mtsai (University Münster, Lancet online June 23, 2011, J PLOS ONE, 6, e22751, 2011) végezték el, a C227-11 kopenhágai izolátumét DA Rasko és mtsai (NEJM, 2011) közzétették.



Nick Lohman



Holger Rohde



Alexander Mellmann



Martina Bielaszewska



David A Rasko

A képek forrásai: Internet

Az izolátumok génszekvenciája egymáshoz nagyfokban hasonlónak bizonyult. A különbségek a plazmidok jelenlétéből, illetve az alkalmazott technikák különbségéből adódtak. A TY282, a H11218280, az LB22692, LB226543, LB226755 és LB226806 analízise Life Technologies Ion Torrent szekvencia analízissel történt, a C227-11 izolátum vizsgálata PacBio-RS Sequencerrel (real time single molecule long read sequencer, PACIFIC BIOSCIENCES OF CALIFORNIA INC). A törzs genetikai analízisét végző szerzőcsoportok elképzeléseit a törzs evolúciójáról a közleményeik alapján részletezzük.

Az NCBI adatbázisában jelenleg 24 O104:H4 E. coli törzs szekvencia adatai szerepelnek. A közleményben publikáltakon kívül szekvencia analíziseket végzett a Broad Institute (11-4404, 11-4522, 11-4623, 11-4632 C1, C2, C3, C4, C5, C227-11 – ez a törzs azonos DA Rasko és mtsai PacBio törzsével, C236-11, Ec11-5536, -5537, -5538 törzsek), a Goettingen Genomics Laboratory (GOS1 és GOS2), a Health Protection Agency (H112180280- azonos a BGI által is szekvenált egyik törzsszel, H112180282, H112180283, H112180540, H112080541, a HPA a szekvencia analízist piroszekvenálási eljárással végezte, 454 GS Junior, Roche Diagnostics, automata szekvenáló rendszerrel, seqProject/HealthProtectionAgencyUK/annotations/era7_bioinformatics/era7_HPA_H112180280_annotations).

A különböző real time szekvenálási eljárások lehetővé tették az élővilág genomjainak igen rövid idő alatt történő szekvencia analízisét. A Beijing Genomics Institute és a Münsteri Egyetem Közegészségtani Intézete az **Ion Torrent** Systems Inc. által kifejlesztett ion félvezető szekvenálási technikával gyakorlatilag három nap alatt (ugyanaznap, június 2-án

néhány óra különbséggel) elvégezte a németországi *E. coli* baktérium törzs génszekvencia analízisét. A félvezető alapú szekvenálási módszer a szekvenálással történő szintézisen alapul. A rendszer a DNS polimerizáció alatt felszabaduló hidrogén ionokat detektálják. Szemben a korábbi, modifikált nucleotidokat és optikai detektálást alkalmazó rendszerekkel, ez egy pH-mediált, szilikon szekvenálási eljárással működő készülék, amelyet 2010-ben kezdtek forgalmazni. A mikrovájulatok tartalmazzák a szekvenálandó templát DNS szálakat és a nukleotidokat. Amikor a komplementer szálba a soron következő nukleotid beépül, a felszabaduló hidrogén ion jelenlétét egy hiperszenzitív ion szenzor detektálja. A hidrogén ion felszabadulás azt jelzi, hogy a reakció megtörtént. Ha homopolimer ismétlődések vannak jelen a templát szálban, akkor több azonos nukleotid épül be és ez nagyobb számú hidrogén ion felszabadulást okoz, amely arányosan magasabb elektronikus szignált vált ki. A félvezető chip mikrovájulatainak mindegyike tartalmaz egy egyszálú templát DNS molekulát, és egy DNS polimeráz enzimet. A vájulatokba szekvenciálisan hozzáadott, nem módosított A, C, G vagy T dNTP nucleotidokat helyeznek. Ha a dNTP beépül a komplementer szálba, a felszabaduló hidrogén ion megváltoztatja az oldat pH-ját és ezt a hiperszenzitív ion szenzor érzékeli. Ha nem történik beépülés, nem keletkezik jel. A mikrovájulat alatt ionérzékelő réteg található, amely hiperszenzitív ISFET ionszenzor ([Ion-selective field effect transistor](#)). Valamennyi réteg a CMOS (complementary metal-oxide-semiconductor, integrált áramkörök készítésének technológiája) félvezető chip része, hasonlóan az elektronikus iparban használtakhoz. Az elektronikus impulzusokat a chipről számítógépbe juttatják, amelyben a jelsorozatok DNS szekvenciákká alakítódnak. Minden chip egy mikrovájulat sort tartalmaz. A leolvasott bázissorrend pontosság 50 bázis leolvasási méretnél 99,6%-os. A leolvasási hosszúság 2011 elején 100 bázisnyi volt. Homopolimer ismétlődések esetén a pontosság 5 ismétlődésnyi hosszúság esetén 98%-os volt. A félvezető szekvenálási technika előnye, hogy igen gyors és az operációs költsége alacsony. Az Ion Torrent System Inc szerint minden beépülés 4 másodpercet vesz igénybe és minden futtatási ciklus kb. egy órát igényel, amely alatt 100-200 nukleotid szekvenálható. A készülék ára a piacra kerüléskor 50 000 USD volt. A Wikipedia alapján létszített összeállítás tartalmazza a real time szekvenálási eljárások legfontosabb adatait. Ebből az látszik, hogy az ion torrent eljárás költsége alacsonyabb, mint a táblázatban szereplő másik három eljárás (piroszekvenálás, illumina, és szolid szekvenálási eljárások, Ion semiconductor sequencing, [en.wikipedia.org](#)). Az eljárás hátrányának tartják, hogy a hosszú homopolimer ismétlődések esetén az ismétlődések számának értékelése nehéz, ami hibalehetőséget hordozhat. Az alternatív real time szekvenálási metódusok közül a hosszabb leolvasási távolsággal működő készülékek alkalmasabbak lehetnek nagyméretű teljes genomok analízisre, viszont a kisebb méretű, mikrobiális genomok szekvenálására ez az eljárás előnyösebben alkalmazható a gyorsasága miatt.

A harmadik generációs szekvenálási eljárások jellemzői (Ion semiconductor sequencing, [en.wikipedia.org](#) alapján)

	Ion Torrent	454 Sequencing	Illumina	SOLiD
módszerek	Ion félvezető szekvenálás	Piroszekvenálás	Polimeráz akapú szekvenálás szintézissel	Ligálás alapú szekvenálás
futtatási ciklusonként elemezhető Mb szám	100 Mb	100 Mb	600 Gb	3000 Mb
egy ciklus időtartama	2 óra	7 óra	9 nap	5 nap

leolvasásható hosszúság	100 bp	400 bp	2x100 bp	35-50 bp
futtatásonkénti költség	\$ 500 USD	\$ 8,438 USD	\$ 20,000 USD	\$ 17,447 USD
egy megabázisnyi költség	\$ 5.00 USD	\$ 84.39 USD	\$ 0.03 USD	\$ 5.81 USD
az eszközök piaci ára	\$ 50,000 USD	\$ 500,000 USD	\$ 600,000 USD	\$ 591,000 USD

A németországi járványt okozó törzs molekuláris jellemzését **Martina Bielaszewska és mtsai, a Münsteri Egyetem Közegészségügyi Intézetének és az ugyanitt működő Nemzeti Hemolitikus Urémiás Szindróma Laboratórium kutatói közzölték elsőként a Lancet hasábjain június 22-án (Bielasewska M. és mtsai Lancet Infect. Dis. 2011, June 22 E PUB, [www. thelancet.com/infection](http://www.thelancet.com/infection) online June 22 2011 DOI:10.1016/s1473-3099(11)70165-7, Kupferschmidt K Science 2011, 332, 1249-1250).**

Május 23 és június 2 között kialakult 80 eset széklet mintáit vizsgálták az általuk kidolgozott multiplex PCR technikával különböző virulencia gének előfordulásának kimutatására. Szekvenálták a stx gént, vizsgálták az epithél sejtekhez történő adherenciát, a törzsek antibiotikum érzékenységet. Mind a 80 izolátum O104:H4 Shiga toxint termelő törzsnek bizonyult. MLST vizsgálattal a törzsek az ST (sequence type) 678-hoz tartoztak. Az MLST analízisben 7 ún. house keeping gén (háztartási gének, az alapvető sejtfunciókat végző, valamennyi sejtben konstitutívan expresszáldó gének) fragmentjének vizsgálata szerepelt. Ezek a következők: adk-adenylate kinase, fumC-fumarate hydratase, fumarase, gyrB-gyraseB, icd-isocitrate dehydrogenase, mdh-malate dehidrogenase, purA-adenylo-succinate synthetase (purin és adenin), recA-recombinaseA. E mellett parciális gnd (677bp terület, gluconate-P dehydrogenase) egyidejű analízise is történt. A fenti gének vizsgálatával az izolátumok biztosan azonosíthatók voltak. A törzsek nagyfokú hasonlóságot mutattak a HUSEC041, ún. történelmi törzsszel, amelyet 2001-ben egy németországi HUS-s esetből izoláltak. Ez a törzs is O104:H4 szerotípusú volt. Ezen kívül a világon még egy O104:H4 STX termelő törzset írtak le, egy Koreában fellépett HUS eset kapcsán. A szerzők által kifejlesztett multiplex PCR reakció négy virulencia gén előfordulását detektálta egyidejűleg, az stx2 584bp, a terD (tellurit rezisztencia gén) 434 bp, az rfb O104 (mannóz homopolimer O antigén gén cluster, az O104 törzsre jellemző LPS szerkezet génje) 351 bp, és a fliC H4 (flagellar filament structural protein, flagellin), 201 bp méretű fragmentumait. A szerzők analízise szerint mind a jelenlegi, járványt okozó O104:H4 törzsben, mind a 2001-es HUSEC O41 izolátumokban jelen vannak a következő virulencia faktorok: STX2, IHA (IrgA homologue adhesin, irg-iron regulated A), lpfA O26 (long polar fimbriae strukturális alegység, STEC O26-ban került leírásra), lpfA O113 (lpf strukturális alegység, a STEC O113-ban került leírásra), a ter cluster (tellurite resistance cluster), irp2 (a hpi, high pathogenicity island, vASFelvételi rendszer komponense, iron regulated protein 2), az fyuA (a hpi vASFelvételi rendszer komponense, ferric yersiniabactin uptake A), az aatA (EAEC pAA virulencia plazmidja), aggA (az aggregative adherence fimbriae I pilin alegység, az AAF/1), az aggR (aggregative adherence fimbriae transzkripcionális regulator), az aap (dispersin), a set1 (shigella enterotoxin 1) és a pic (protein involved in intestinal colonisation). A különbség a jelenlegi járványt okozó O104:H4 törzs és a történelmi HUSEC O41 (2001-es törzs) között az, hogy a 2001-es törzs adherencia fimbriája AAF3 (agg3/A gén), a jelenlegi pedig AAF/1 (aggA gén). A szerzők elemezték az EAEC 55989 törzs virulencia faktoraival való azonosságokat és különbségeket. Mind a jelenlegi járványt okozó, mind a történelmi HUSECO41 törzsek EAEC 55989-vel közös virulencia faktorai a következők: iha, lpfAO26, lpfAO113, aatA (autotransporter adhesin of

avian pathogenic *Escherichia coli*, adhesin autotransporter), aggR, aap (dispersin gén), set1, pic. A történelmi HUSEC O41 és az EAEC 55989 olyan közös virulencia faktor génjei, amelyek nincsenek jelen a jelenlegi törzsekben, a következők: agg3/A, astA (EAEC heat-stable enterotoxin 1, EAST1).

A törzsek tenyésztett intestinalis epithel sejtekhez történő adherenciája a jellegzetes téglarakás képet (EAEC) mutatta. Valamennyi vizsgált izolátum által termelt stx2 nagyfokú Vero sejt cytotoxicitással rendelkezett. A járványból származó törzsek ESBL fenotípusúak voltak. A szerzők kiemelik, hogy **a székletminták megérkezése után két napon belül, a fliC RFLP (H4 antigén molekuláris azonosítása) és az MLST vizsgálatok segítségével megtörtént az O104:H4 törzsek azonosítása.**

A New England J Medicine (NEJM) 2011. június 22-én közölt összefoglalást a németországi STX termelő *E. coli* O140:H4 járványról és 2011. július 29-én pedig a törzs eredetéről.

Május 19-én a németországi Robert Koch Közegészségtani Intézet tájékoztatott három, gyermekeket érintő HUS eset előfordulásáról. A három beteg ugyanaznap került felvételre a Hamburgi Egyetemi Kórházba. A Robert Kock Intézet vizsgáló team-je május 20-án érkezett Hamburgba a közegészségügyi vizsgálat elvégzésére. Szinte azonnal nyilvánvalóvá vált, hogy az esetek száma emelkedik, és felnőttek között is előfordulnak megbetegedések. Kiderült, hogy Észak-Németország területén más régiókban is észleltek megbetegedéseket. Vizsgálatok kezdődtek a közegészségtan több területén. Az élelmiszer biztonsági hatóságok elkezdtek a kórokozó ágens azonosítására irányuló vizsgálataikat, valamint a közvetítő út felderítését, továbbá intézkedéseket hoztak a további megbetegedések megelőzésére. A HUS-t gyermekekben 1955-ben Gasser C és mtsai publikálták a Schweiz Med Wochenschr hasábjain (Gasser C, Gautier E, Steck A, Siebenmann R E, Oechslin R. Hämolytisch-uramische Syndrome: bilaterale Nierenrindennekrosen bei akuten erworbenen hämolytischen Anämien. Schweiz med Wschr 1955, 85, 905-909). A kórállapotot hemolitikus urémiás szindrómaként írták le. A jellemzők akut, kétoldali vesekéreg nekrozis, akut veseelégtelenség, hemolitikus anémia és thrombocytopenia voltak. A hasmenéssel társuló HUS korábban elsősorban gyermekekben fordult elő, főként a Shiga toxint termelő *E. coli* O157:H7 szerotípus által okozott infekciókban. A baktériumok rezervoárja rendszerint a kérődzők, elsősorban szarvasmarhák bélrendszere volt. Az emberi Shiga toxint termelő *E. coli* fertőzések széklettel szennyezett anyagok fogyasztása révén kerülnek az emberi bélrendszerbe, általában kontaminált élelmiszer, víz, alkalmanként állatokkal való kontaktus révén, vagy állattenyésztő telepeken, vagy megfertőződött emberekkel történő kontaktussal. Ezzel szemben HUS prodromalis hasmenéssel a felnőttekben ritka. 1989-2006 között az oklahomai TTP (thromboticus thrombocytopenias purpura) és HUS regiszterben szereplő 322 felnőtt egyén közül mindössze 21 (7%) esetben fordult elő megelőzően véres hasmenés.

A NEJM cikk áttekinti a szokatlan kórokozó által okozott járványt, a német surveillance rendszert, a klinikai és mikrobiológiai adatokat.

A jelenlegi német surveillance rendszer alapját a 2001 óta hatályban lévő, a németországi fertőzésekkel kapcsolatos törvény rendelkezése szerinti eljárás képezi. A Shiga toxin kimutatása az *E. coli* izolátumokban kötelezően bejelentendő. Ez a bejelentési kötelezettség lehetővé teszi a Shiga toxint termelő *E. coli* törzsek azonosítását, függetlenül a szerocsoportoktól. A Shiga toxint termelő *E. coli* gastroenteritis esetdefiníciója (HUS nélkül) a laboratóriumi vizsgálati bizonyítékokon kívül a következő tünetek valamennyikének meglétéén alapul: hasmenés, három vagy több laza széklet 24 órán belül, hasi görcsök, hányás.

Ezen kívül az orvosoknak is bejelentési kötelezettsége van a hasmenéssel társult HUS szindrómával jelentkező betegek esetében. A német HUS szindróma definíció tartalmazza a thrombocytopaenia (thrc) meglétét (kisebb, mint 150 000 köbmm-kénti thrombocyta szám), hemolitikus anaemia és akut veseelégtelenség tüneteinek jelenlétét. Az utóbbi három kritérium közül egy megléte esetén valószínűsítendő: emelkedett szérum kreatinin szint (értékhatár nincs megadva), oliguria, anuria, proteinuria, vagy hematuria.

A HUS eseteket a járvány kapcsán a helyi egészségügyi hatóságok regisztrálták, és elektronikusan, azonosító adatok nélkül tovább küldték szövetségi szintre. Május 23-án a Robert Koch Intézet a helyi vizsgálatokból eredő esetleges késedelem elkerülésére minden egészségügyi intézményt felszólított, hogy már klinikai gyanú esetén is azonnal tájékoztassák a hatóságokat.

A betegség kezdetének a hasmenés fellépését tekintették, függetlenül attól, hogy a HUS milyen későn alakult ki. Járványos esetnek a HUS eseteket, a Shiga toxint termelő *E. coli* törzs O104 szerocsoportja által okozott gastroenteritist, valamint 2011 május 1-től ismeretlen szerocsoportú *E. coli* törzs által okozott hasmenést tartották. Az összefoglaló 2011. június 18-tól a Német Nemzeti Adatbázisban rendelkezésre álló adatok alapján foglalja össze a járvány klinikumát. Az előzetes analízisek elsősorban a HUS esetekre, mint a járvány legfontosabb indikátorára szorítkoztak. Számos, Németországban előforduló eset kapcsolatban volt utazással, és ezért a közölt térképek az érintett betegek lakhelyével kapcsolatban félrevezetőek. A NEJM cikk térképén két éttermi cluster (3-30/100000) is szerepel. Ezek mellett ugyanilyen nagymértékű incidenciát volt megfigyelhető Hamburg és Bréma környékén, Schleswig-Holsteinben és Mecklenburg-Pomeránia tartományban. A klinikai adatok a Hamburg University Medical Center betegeinek két időszakban, a korai észlelési periódusban május 19 - június 1 között, illetve egy későbbi, május 25 - június 6 közötti időszakban az STX pozitív betegek észlelésén alapultak. A Shiga toxint a tenyészetekben kereskedelmi forgalomban kapható ImmunAssay-vel vagy PCR-vel detektálták, privát mikrobiológiai laboratóriumokban. A *Salmonella* és más enterális pathogenek kimutatására szolgáló Nemzeti Referencia Centrum erősítette meg az *E. coli* izolátumok Shiga toxin termelését és jellemezte a törzseket. Chromogén agar médium szolgált az ESBL pozitív enterobacteriaceae törzsek izolálására. A biokémiai jellemzés kereskedelmi forgalomban lévő tesztekkel (VITEC Biomérieux Microplate GN, Biolog, API) történt. Az STX termelőnek bizonyult *E. coli* törzsek virulencia faktor génjeit (STX1, STX2, eae, eae) PCR technikával mutatták ki. Az enteroaggregatív *E. coli* törzsek virulencia faktorait, az aatA, aggR, aap, aggA, aggC géneket szintén PCR technikával azonosították. A törzsek antimikrobiális érzékenységét mikrodilúciós technikával, a minimális gátló koncentráció megállapításával (MIC, minimal inhibitory concentration) végezték az EC antimicrobial susceptibility testing guideline alapján. Az STX termelő *E. coli* törzsek szerotipizálása ismert standard protokoll alapján történt (Prager R, Strutz U, Fruth A, Tschäpe H. Subtyping of pathogenic *Escherichia coli* strains using flagellar (H)-antigens: serotyping versus fliC polymorphisms. Int J Med Microbiol 2003, 292, 477-486).

Az O104:H4 izolátumok elemzését egy restriktációs enzim használatával (Xba1), pulse-field gél elektroforezissel is elvégezték. A járvány során egy rövidített protokollt alkalmaztak a járványt okozó törzs azonosítására, a Nemzeti Referencia Centrum, a Hamburgi Egyetem és a Nemzeti HUS Laboratórium konszenzusa alapján. Az első NEJM összefoglaló 2011. május 1. és június 18. között keletkezett klinikai adatok alapján készült, összesen 810 HUS esetet, köztük 27 halállal végződött (3,3%) tartalmazott, valamint további 2412 németországi STX termelő *E. coli* gastroenteritises esetet. Ezek mindegyike laboratóriumi vizsgálatokkal megerősített eset volt és ezek közül halállal további 12 eset végződött (0,5%).

A HUS szindróma előfordulásának gyakorisága a járvány során 25,1%-os volt. Május 1-8 között alacsony számban fordultak elő a STEC gastroenteritisek, a férfiak és a nők körében még hasonló gyakorisággal. Május 8. után drámaian nőtt a hasmenéses és a HUS esetek száma. Az első HUS esetek május 9-től jelentkeztek. A járvány május 21-22-én tetőzött. Ebben az időszakban már jelentősen gyakoribb volt mind a HUS előfordulás, mind a gastroenteritis a nők között (nő/ffi: 2/3-1/3). Június 10. után HUS eseteket már nem regisztráltak.

HUS eseteket Németországban 16 tartományból jelentettek, a legnagyobb incidenciát az északi tartományokban volt, Hamburg környékén (incidencia 10,1/100000), ezt követte Schleswig Holstein (6,7/100000), Bréma (2,7/100000), Meklenburg-Pomeránia (2,2/100000) és Alsó-Szászország (1,7/100000). Ez volt az ún. Észak-német járvány övezet. A járvány ezeken a területeken egyidőben lépett fel. A többi érintett tartományban a járványok megjelenése utazással állt összefüggésben. A két étteremmel összefüggő satellita cluster Észak-Rajna Vesztfáliában és Dél-Hessenben alakult ki.

A HUS szindrómában megbetegedettek 89%-a 17 év feletti felnőtt volt. A 17 éven aluliak életkori középértéke 11,5 év volt. Csak az érintett HUS esetek 1%-a volt 5 évnél fiatalabb. Ez az életkor az, amely a Németországban korábban, 2001-2010 között előfordult HUS esetek életkori középértéke. A HUS esetekben szenvedők életkori középértéke ebben a járványban 43 év volt, nők esetében 44 év, férfiak esetében 41 év. A Hamburg környéki HUS esetek medián életkora szignifikánsan alacsonyabb, 34 év volt, mint a környező vidéken megbetegedetteké. A HUS szindrómában elhunyt betegek medián életkora 74 év volt, az életkori tartományuk pedig 24-91 év. Hasonlóan az STX termelő *E. coli* gastroenteritisben elhunytak medián életkora 83 év, a tartomány 38-89 év volt. A HUS incidenciája a járvány során a nőkben a 30-34 éves korcsoportban tetőzött, férfiak esetében pedig 25-29 év között. A HUS szindrómában szenvedő betegek 68%-a, a gastroenteritisben megbetegedettek 58,8%-a volt nő. A két csoportban meghaltak között pedig a HUS-ban elhunytak 77,8%-a, a gastroenteritisben elhunytak 58,3%-a volt nő. A járvány lefolyása során a férfiak aránya növekedett, a májusban megbetegedettek 31,9 %-a, júniusban pedig 47,8%-a volt férfi. A HUS szindrómában szenvedők között az öt legészakibb tartományban a nők aránya még nagyobb volt, Hamburgban pl. 74,3%. **A medián inkubációs idő a Német járványban 8 nap volt.** Nem volt érdemi különbség a csak gastroenteritises, illetve a HUS esetek inkubációs ideje között. **A hasmenés kezdete és a HUS szindróma diagnózisa közötti medián időintervallum 5 nap volt.** Az első periódusban a megbetegedettek 88%-a felnőtt volt, ezek 66%-a nő, a gyerekek között azonban 50% volt lány. Egy betegnek sem volt láza (definíció: hőmérséklet nagyobb, mint 37,5 °C). Véres hasmenés a gyermekek között kevésbé gyakran fordult elő, mint a felnőttek között (59%-vs. 96%, szignifikáns különbség). A hasi fájdalom mind a gyermekek, mind a felnőttek esetében a leggyakoribb tünet volt (92%-vs. 89%). Hányás szignifikánsan gyakrabban fordult elő gyermekekben, mint felnőttekben (59%-vs. 20%). A betegekben általában **nem volt jelentős fehérvérsejtszám (13000/mm³ alatti érték) vagy CRP emelkedés (15-35 mg/l).** A kezdeti időszakban 141 betegből 22 (16%) betegnél alakult ki HUS. A prospektíven követett 135 betegből STX termelő *E. coli* törzset 59-ben (44%) sikerült kimutatni és ezek közül 12-ben (20%) fejlődött ki HUS. A HUS kialakulása általában hirtelen következett be. A HUS szindrómában a betegek Hgb (haemoglobin), leukocytá, thrombocytá száma alacsonyabb, a kreatinin, LDH (lactate dehydrogenase), bilirubin és CRP (C reaktív protein) szintje pedig magasabb volt. A csak STX *E. coli* gastroenteritisben szenvedő gyerekekben a CRP szint a felnőttekéhez képest magasabb (46 microgramm/mililiter) volt és HUS fellépése esetén az LDH szint igen magasra (1835 U/l, unit, egység/liter) emelkedett. A gyermekek kreatinin szintje is kétszerese volt a

felnőttekének, a Hgb és a Thrc szám pedig jelentősen alacsonyabb, mint a felnőttekben (10,1 gramm/liter illetve 51000/ mm³).

A németországi járványt egy Shiga toxin termelő **O104:H4** szerotípusú *E. coli* törzs okozta. Biokémiai jellemzőit tekintve a **törzs sorbitol fermentáló** 24 órán belül (az O157:H7 szerotípusú EHEC törzsek nem sorbitol fermentálók), **laktóz bontó és béta glukuronidáz pozitív és subtilase negatív**. **Shiga Toxin 2a variánst termel** (STX2A), más shiga toxint termelő *E. coli* törzsben kimutatott virulencia géneket, mint stx1, eae, ehx (enterohemorragic *E. coli* plazmidon kódolt enterohaemolysin) toxint nem tartalmaz. Ezen kívül **enteroaggregatív *E. coli* (EAEC) virulencia génekkel, az attA, aggR, aap, aggA, aggC génekkel is rendelkezik**. Ezek a gének virulencia plazmidon helyezkednek el. A plazmid nem tartalmaz hőstabil enterotoxint (EAST-1). Az izolátumok **ESBL** (kiterjedt spektrumú béta laktamase/extended spectrum beta lactamase enzyme) komplex termelők, **CTX-M15-t és béta lactamáz TEM1-et termelnek**, de érzékenyek karbapenemekre és ciprofloxacinnra. A szerzők megjegyzése: terápiás jelentősége a rezisztenciának/érzékenységnek nincs, mert az antibiotikus kezelés a klinikai helyzetet rontaná, ezért antibiotikus kezelés nem jön szóba.

Az enzimátikus rezisztencia mechanizmusok

Az enzimátikus bakteriális rezisztencia mechanizmus nagyon ősi, mintegy 450 millió éves, az antibiotikumok orvosi használata előtt is meglévő, a baktériumok számára szelekciós előnyt biztosító mechanizmus. Az első **béta-lactamázt** termelő baktériumot (*E. coli* törzs volt) **1940-ben**, a penicillin terápiás bevezetése előtt írták le. **1965-ben** klinikai eset kapcsán figyelték meg a mobilis elemen elhelyezkedő béta-lactamázt, amelyet a beteg neve után **Temonierának (TEM)** neveztek.

Az antibiotikumok kiterjedt használatával az elmúlt 70 évben a rezisztencia a szelekció révén terjedt.

Ma a béta-lactamázok számos tagja és több osztályozási rendszere ismert (**Bush-Jacoby-Medeiros, Ambler**). Az **ESBL** (extended spectrum beta lactamase, kiterjedt spektrumú) béta-lactamázok A osztályába tartoznak az SHV, TEM, CTX-M, és KPC enzimek, a D osztályába az OXA enzimek. Mindegyik típusnak nagyszámú variánsa ismert. Ma ezek molekuláris biológiai módszerekkel, szekvencia analízissel azonosíthatók. Az *Enterobacteriaceae* fajokban a kromoszómális elhelyezkedésű béta-lactamázok igen elterjedtek. Ezek a gének átkerülhetnek mobilis genetikus elemekre (plazmidok, transzpozonok), és így nem csak klonálisan, hanem horizontálisan is terjedhetnek. A jelenleg elterjedt széles spektrumú béta lactamázok (ESBL) elsősorban mobilis elemeken találhatók, de kromoszómálisan kódolt őseiktől származtathatók. Jellemző inzerciós szekvenciák jelenléte kapcsolható egyes béta-lactamáz génekhez (SHV-k, CTX-M).

Az *Enterobacteriaceae* kromoszómális béta-lactamázai: AmpC, SHV-1, K1, CX-ase. Az **első** plazmidon kódolt **AmpC** béta lactamázt **1989-ben** figyelték meg. Jelenleg az aminosav összetétel alapján 7 családjuk ismert. Az **OXA** béta-lactamázok mobilis elemeken, plazmidokon, transzpozonokon, integronon helyezkednek el.

A **kiterjedt spektrumú béta-lactamázok elnevezése 1988** óta ismert. Elterjedt definíciójuk alapján képesek az oxyimino-cephalosporinok, a monobaktámok és a széles spektrumú penicillinek hidrolízisére, nem bontják a carbapenemeket és a cefamicineket.

A fontosabb ESBL családok a következők: SHV (134 típus), TEM (182 típus, 92 ESBL), CTX-M (Cefotaximase-München enzimes család, több mint 90 típus, *Kluyvera* sp. kromoszómáiból mobilizálódott plazmidokra inserciós szekvenciákkal, a legelterjedtebbek a világon, a CTX-M 15 fordult elő a németországi járvány során), OXA (160 típus). A többi

típus, PER, VEB, SFO, TLA, BES, GES-1, IBC, BEL ritka, egy, vagy néhány esetben került azonosításra.

A baktérium törzsek között gyorsan elterjedt a penicillináz termelő képesség. Ezt követően penicillináz rezisztens béta-laktám antibiotikumokat fejlesztettek ki, a methicillint, oxacillint. Ezekkel szemben is kiterjedt rezisztencia alakult ki.

A béta-lactamázok klasszifikációja

Funkcionális klasszifikáció

1. csoport

Cephalosporinázok (molekuláris klasszifikáció C osztálya), clavulánsavval nem gátolhatók.

2. csoport

Penicillinázok, cephalosporinázok (molekuláris A és D osztályba tartoznak), clavulánsavval gátolhatók. A TEM és SHV gének termékei. Az azonosított enzimek száma folyamatosan növekszik. Alosztályaik a következők.

2a csoport

Csak penicillinázok (molekuláris A osztályba tartoznak).

2b csoport

Széles-spektrumú béta laktamázok, amelyek penicillint és cephalosporinokat is képesek inaktíválni. A 2b csoporton belül különválasztottak két alcsoportot.

2be (extended) alcsoport

Kiterjesztett spektrumú (extended) csoport (molekuláris A osztályba tartoznak), amely az ESBL (extended spectrum beta-lactamase) csoportot reprezentálja, amely a harmadik generációs cephalosporinokat (ceftazidime, cefotaxime, cephodoxime) és a monobaktámokat (aztreonam) bontja.

Az Enterobacteriaceae család tagjai általában termelnek plazmidon kódolt béta-lactamáz enzimeket, TEM-1-et, TEM-2-t, SHV-1-et. Ezek az enzimek penicillin bontók, de nem bontják a kiterjesztett spektrumú cephalosporinokat. Az **1980-as évek közepétől kezdődött az új enzimek, a kiterjesztett spektrumú béta-lactamázok (ESBL) kimutatása. Az első ilyen enzimet Németországban 1983-ban ismerték meg.**

Az ESBL-ek olyan penicillinázok, amelyek egy oxy-imino oldallánc révén hidrolizálják a kiterjedt spektrumú cephalosporinokat, a cefotaximot, ceftriaxont, ceftazidint és az oxy-imino-monobaktámot (aztreonam), valamint rezisztenciát biztosítanak a rokon oxy-imino-béta-lactam antibiotikumokkal szemben is. Az ESBL enzimek típusosan a TEM-1, TEM-2 és SHV-1 enzimekből mutációk révén alakultak ki. A mutációk megváltoztatják az aktív hely környékén az aminosav konfigurációt, amely kiterjeszti az enzimek hidrolitikus spektrumát. Újabban egyre növekvő számú, nem TEM, illetve SHV eredetű ESBL enzimet találtak. Az ESBL-eket kódoló plazmidok gyakran hordoznak más antibiotikum rezisztenciát kódoló géneket is (pl. aminoglikozid rezisztenciát), amelynek következtében az ESBL-t termelő törzsek ellen hatékony antibiotikus kezelési lehetőségek limitáltak. A carbapenemek a lehetséges antibiotikus terápiás lehetőségek az ESBL-t termelő törzsek okozta fertőzésekben. Újabban azonban több carbapenem rezisztens izolátumot találtak és különböző carbapenemázokat jellemeztek (IMP, VIM, OXA, KPC, CMY, SME, IMI, NMC, CcrA, NMD-1, később részletezve).

2br (resistant)

Inhibitor rezisztens alcsoport (molekuláris A osztályba tartoznak), clavulánsav és sulbactam inhibitorokat kevésbé kötő enzimek. TEM eredetű inhibitor rezisztens csoportnak is nevezik őket.

2c csoport

Carbenicillináz enzimek (molekuláris A osztályba tartoznak). Ezek az enzimek a carbenicillint hatásosabban bontják, mint a benzilpenicillint, és képesek a cloxacillin bontására is.

2d csoport

Cloxacillinázok (molekuláris D és A osztályba tartoznak), vagy pontosabban oxacillinázok (bontják az oxazolympenicillineket, oxacillint, cloxacillint, dicloxacillint). Ezek az enzimek a cloxacillint hatásosabban bontják, mint a benzilpenicillint, és hatékonyak a carbenicillinnel szemben is. Néhány enzim ESBL tulajdonságú. Clavulánsav a működésüket nem gátolja.

2e csoport

Cephalosporinázok (molekuláris A osztályba tartoznak), amelyek bontják a monobaktámokat és clavulánsavval gátolhatók.

2f csoport

Carbapenemázok (molekuláris A osztályba tartoznak), amelyek szerin alapúak (összehasonlítva a 3. csoportba tartozó cink-alapú metalloenzimekkel).

3. csoport

Metalloenzimek (molekuláris B osztályba tartoznak). Zn alapú vagy metallo-béta laktamázok, amelyek enzimaktivitása cink ion függő. A metallo-béta laktamázok hidrolizálják a penicillineket, cephalosporinokat és a carbapenemeket. Clavulánsav az aktivitásukat nem gátolja. A carbapenemeket mind a 2f (szerin), mind a 3 (cink) mechanizmussal működő enzimek képesek bontani.

4. csoport

Penicillinázok, clavulánsavval nem gátolhatók, nincs molekuláris osztályozásuk.

Molekuláris osztályozás

A béta-laktamázok molekuláris osztályozása a gének nukleotid szekvenciáján és a kódolt enzimek aminosav szekvenciáján alapul. Jelenleg négy osztály, A-D, került felismerésre. Az A, C és D molekuláris osztályok szerin alapúak, a B osztály vagy metallo-béta-laktamase-k Zn alapúak.

A osztályú enzimek

TEM béta lactamázok

A Gram negatív baktériumok leggyakoribb béta lactamáz enzime a TEM-1. Ez az enzim felelős az ampicillin rezisztens *E. coli* törzsek 90%-ban a béta lactam antibiotikumokkal szembeni rezisztenciáért. Később ez az enzim okozta *H. influenzae* és a *N. gonorrhoeae* egyre fokozódó ampicillin és penicillin rezisztenciáját is. A TEM típusú béta lactamase-ok az *E. coli* és *K. pneumoniae* törzsekben fordulnak elő, de egyre gyakrabban figyelhetők meg más Gram negatív baktériumokban is. Az ESBL fenotípus kialakulásáért felelős aminosav cluster az enzim aktív helye körül található, a konfigurációs változás nyitottabbá teszi az enzim aktív helyét, így az enzimek képesek az oxi-imino béta lactam szubsztrátok megkötésére és bontására is. Az aktív hely kinyílása lehetővé teszi az inhibitorok bekötődését is, így lehetővé válik a clavulánsav gátló hatása (ez a funkcionális osztályozás egyik alapja). A TEM1 104-es, 164-es 238-as és 240-es pozíciójú aminosavainak mutációja ESBL fenotípust hoz létre, a szélesebb spektrumú ESBL-k esetében azonban rendszerint több aminosav cseréje is kialakul. A különböző kombinációk alapján jelenleg mintegy 200 TEM típusú enzimet írtak le, az USA-ban a TEM 10, 12, 26 a leggyakoribb.

SHV beta lactamázok

Az enzimek struktúrája hasonlít a TEM típusúakhoz, az SHV1 68%-os aminosav azonosságot mutat a TEM1-vel. Az SHV1 a leggyakrabban a *K. pneumoniae*-ben található és a *Klebsiella* törzsek 20%-ában felelős a plazmidon kódolt ampicillin rezisztenciáért. Az SHV család esetében is megfigyelhetők aminosav változások az aktív hely körül, leggyakrabban a 238 és a 240-es pozícióban, amelyek szintén ESBL fenotípusokat hoznak létre. Jelenleg több mint

130 SHV variáns ismeretes. Az SHV variánsok a predomináns ESBL típusok Európában és az USA-ban, közülük a leggyakoribbak az SHV 5, 12.

CTX-M beta lactamázok

Az elnevezés onnan származik, hogy az enzim nagyobb aktivitást mutat a cefotaxim ellen, mint a többi oxy-imino beta lactam szubsztrát, pl. ceftazidim, ceftriaxon, és cefepim ellen. Ezek az enzimek nem mutációk következtében alakultak ki, hanem a *Kluyvera* speciesek (általában kommenzális organizmusok) kromoszómáján található beta lactamáz gének plazmidok által történő akvizíciója révén. Ezek a típusú enzimek csak 40%-os identitást mutatnak a két gyakori beta lactamáz típussal, a TEM-vel és az SHV-vel. Jelenleg közel 100 CTX-M enzim ismert. Az enzimek aktivitása változékony, néhányról kiderült, hogy a ceftazidimmal szemben nagyobb aktivitást mutatnak, mint a cefotaxim ellen. Ezek az enzimtípusok leggyakrabban *S. enteritica* (typhimurium serovariáns), *E. coli* és más *enterobacteriaceae* törzsekben fordulnak elő. Ezek a predomináns ESBL típusok Dél-Amerikában és egyre gyakrabban fordulnak elő Kelet-Európában, ahol a CTX-M 14, 3, 2 a leggyakoribbak. 2006-tól a CTX-M 15 a leggyakoribb enzim az Egyesült Királyságban az *E. coli* törzsekben és gyakoriságának növekedését hazánkban is leírták.

C osztályú enzimek

AmpC típusú beta lactamázok

Az AmpC típusú beta lactamázokat kiterjedt spektrumú cephalosporin rezisztens Gram negatív baktériumokból izolálták (funkcionális csopotosításban 1-es csoport). Típusosan számos Gram negatív baktérium (*Citrobacter*, *Serratia*, *enterobacteriaceae*) kromoszómáján kódolt enzimek, az expressziójuk inducibilis. Az *E. coli*-ban is előfordulnak, ahol azonban nem inducibilis, viszont az enzim hiperexpressziója figyelhető meg. Az AmpC típusú beta lactamázok plazmidokon is megtalálhatóak. Az AmpC beta lactamázok kiterjedt spektrumú enzimek, cephalosporinokat, cefamycineket és oxy-imino beta lactamokat hidrolizálnak és nem gátolhatók beta lactamáz inhibitorokkal.

D osztályú enzimtípusai

OXA beta lactamázok

Plazmidon kódolt, oxacillint és rokon anti-staphylococcus penicillineket hidrolizáló beta lactamázok. Ezek a beta lactamázok különböznek a TEM és SHV enzimektől, a D molekuláris osztályba és a 2d funkcionális csoportba kerültek besorolásra. Erős hidrolitikus aktivitást mutatnak az oxacillin és a cloxacillin ellen és a clavulánsav az aktivitásukat csak igen gyengén gátolja. Az OXA beta lactamázok rezisztenciát közvetítenek az ampicillin és a cephalotin ellen is. Az OXA enzimek aktív helye környékén lévő aminosavak cseréje szintén eredményezheti ESBL fenotípus kialakulását. Az OXA típusú ESBL-k többnyire a *P. aeruginosa*-ban találhatók, szemben a korábban említettekkel, melyek az *E. coli*-ban és a *K. pneumoniae*-ben. OXA típusú ESBL-eket elsősorban törökországi és franciaországi *Pseudomonas* izolátumokban találtak. Az OXA beta lactamázokat eredetileg fenotípus csoportként jellemezték, a csoport tagjai között 20% szekvencia homológia figyelhető meg. Újabban kimutatott enzimek megismerésével kiderült, hogy egyesek főként ceftazidim rezisztenciát közvetítenek, mások pl. az OXA17 cefotaxim és cefepim rezisztenciát. Jelenleg mintegy 160 OXA enzim ismert.

Más, plazmid mediált ESBL fenotípusú enzimeket is leírtak. Ezek ritkábbak, többnyire a *P. aeruginosa* és *enterobacteriaceae* törzsekben találhatók és jelenlétük néhány geográfiai régióra korlátozódik (PER, VEB, GES, IBC, BES, SPO, TLA beta lactamázok).

Inhibitor rezisztens beta lactamázok

Ezek nem ESBL fenotípusú enzimek, de gyakorta az ESBL-ekkel kerülnek említésre, mert a klasszikus TEM és SHV típusú enzimekből származtathatók. Eleinte inhibitor rezisztens TEM

beta lactamázoknak (IRT) nevezték őket, a későbbiekben azonban a TEM-ek számozásával kerültek megjelölésre. Legalább 20 inhibitor rezisztens TEM beta lactamáz került leírásra *E. coli*,

Klebsiella, *Proteus* és *Citrobacter* törzsekben. Ezek a TEM variánsok rezisztensek clavulansav és sulbactam gátló hatására, de érzékenyek a tazobactam gátló hatására. Későbbiekben megfigyelték a Tazobactam rezisztenciát is.

Carbapenemázok

A carbapenemek ellenállóak az AmpC és az ESBL típusú enzimekkel szemben. Célpontjaik a penicillinkötő fehérjék. A carbapenemáz enzimek külön csoportot képeznek a béta lactamázokon belül, nem csak az oxy-imino cephalosporinokat, a cephamycineket, hanem a carbapenemeket is képesek hidrolizálni. A carbapenemázokról korábban úgy gondolták, hogy az A, B, D molekuláris osztályokba tartoznak, de C osztályba tartozókat is megismertek. A carbapenemáz enzimek a baktérium fajok csoportosítása alapján 6 távoli rokonságot mutató ágba tartoznak. Az egyes clusterek között az aminosav szekvencia azonosság 32-70 %. A legnagyobb diverzitás az A osztályú carbapenemázok között figyelhető meg (GES1-9, IMI, KPC 1-4, NMC, SHV, SME)

GES (Guiana extended spectrum) carbapenemáz enzimek

A GES Francia Guianában egy gyermek *K. pneumoniae* fertőzéséből került azonosításra. A GES carbapenemáz aktivitása alacsony, így az enzimek inkább ESBL-ek, mint carbapenemázok. Az enzimes család tagjait megtalálták Európában, Dél Afrikában, a Távol Keleten *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *E. coli*, *Enterobacter cloacae* törzsekben. Génje és a regulátor (*bla_{GES}*, *beta lactamase gene*) plazmidon vagy kromoszómálisan helyezkedhet el.

KPC (*K. pneumoniae* carbapenemase) enzimek

Molekuláris A osztályba tartoznak, plazmidon kódolt, carbapenemázok, 4 fő variánsuk egy-három aminosavban különbözik egymástól. A KPC 2-nek és 3-nak több alvariánsa ismert (KPC2: c, d, e, f, g, h, j, KPC3: l, m, n). Az USA-ban kerültek leírásra. Az enzimek génjei (*bla_{KPC}*) általában önátvitelű plazmidokon kódoltak, de kromoszómálisan is előfordulhatnak (pl. a KPC2 esetén, ez kolumbiai *P. aeruginosa* izolátum). Rendkívül gyakoriakká váltak világszerte. *Klebsiella*, *E. coli*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas* törzsekben figyelték meg őket.

SME (*S. marcescens* enzyme) carbapenemáz enzimek

A *Serratia marcescens* törzsekben fordulnak elő, 3 variánsuk (SME 1, 2, 3) került kimutatásra az Egyesült Királyságban és az USA-ban. A gén és a regulátor (*bla_{SME}*) kromoszómán helyezkedik el.

IMI/NMC-A enzimek (*imipenemase/non-metallo*carbapenemase)

Enterobacter törzsekben írták le őket Franciaországban, Kínában, az USA-ban és Argentínában. Az enzimek két alosztálya, az IMI (IMI 1, 2) és az NMC-A ismert, amelyek 8 aminosavban különböznek. Génjük és a regulátor, a *bla_{IMI}* esetében plazmidon (*bla_{IMI2}*) is és kromoszómán (*bla_{IMI1}*) is jelen lehet, a *bla_{NMC-A}* elhelyezkedése kromoszómális.

SFC-1 and SHV-38 enzimek

Az SFC-1 a *S. fonticola*, az SHV-38 *K. pneumoniae* izolátumból származó enzim. Az előbbi portugál környezeti izolátum, az utóbbi francia törzsben fordult elő. Génjeik kromoszómális elhelyezkedésűek. Az SHV-38 1 aminosavban különbözik a széles spektrumú béta lactamáz SHV-1-től.

IMP (*imipenem*) típusú carbapenemázok

Metallo-béta laktamázok közé tartoznak, plazmidon kódoltak (gén bla_{IMP}). A 90-es években Japánban figyelték meg őket enterális Gram negatív baktériumokban *Pseudomonas* és *Acinetobacter* speciesekben. A törzsek terjedését megfigyelték a Távol-keleten, és 1997-től Európában, Kanadában és Braziliában is megjelentek. Legalább 17 variánsuk ismert.

VIM (Verona integron encoded metallo-béta-lactamase) enzimek

A 90-es években Olaszországban találták, legalább 10 családtagjuk ismert. Elterjedt Európában, az USA-ban, a Távol-keleten, Dél-Amerikában. Eredetileg a VIM1-et találták meg *P. aeruginosa*-ban, de a későbbiekben a VIM2 lett a domináns variáns Európában és a Távol keleten. Az aminosav szekvencia diverzitás a VIM család tagjaiban 10%-os, az IMP családban 15%-os, a két család, a VIM és IMP között pedig 70%-os. A két enzimes család hasonló, mindkettő integronnal (gének bla_{VIM} és bla_{IMP}) társult és alkalmanként konjugatív plazmidon is elhelyezkednek. Mind a VIM, mind az IMP enzimek minden béta lactamot hidrolizálnak.

OXA (oxacillinase) béta lactamázok

Molekuláris D osztályba tartoznak, főként az *Acinetobacter*-ekben fordulnak elő, két clusterbe oszthatók. Az OXA carbapenemase-ok a carbapenemeket nagyon lassan hidrolizálják. A gének plazmidon kódoltak.

CMY

2006-ban került leírásra *Enterobacter aerogenes*-ből, a pYMG-1 plazmidon kódolt (gén bla_{CMY}), ez az első C osztályú carbapenemase, amely leírásra került. *Citrobacter freundii* izolátumokból 30 variánst izoláltak.

NDM-1 (New Delhi metallo-beta lactamase)

2009-ben New Delhiben került felismerésre. Indiából és Pakisztánból rövid idő alatt szétterjedt, megjelent az USA-ban, az Egyesült Királyságban, a turizmus globalizációs következményeként (Walther-Rasmussen J, Høiby N. Class A carbapenemases. J Antimicrobial Chemotherapy 2007, 60, 470–482).

A német Nemzeti Referencia Centrum 650 baktérium mintából 439-t tipizált STX termelésre vagy stx jelenlétére, és 60 izolátum analízise történt PFGE analízissel. Valamennyi törzs azonosnak bizonyult.

A németországi járvány több eltérést mutat a korábbi nagy stx termelő járványokhoz képest. Az 1996-s Japán Sakai járványban 121 HUS szindróma fordult elő, valamennyi gyermekekben. A német járvány sajátossága, hogy a HUS az esetek 1/4-ben fordult elő (834 HUS, 2967 nem HUS, 100 eset 12 további országban, EU, USA, Canada, 30 HUS haláleset, 16 nem HUS haláleset), ami nagyobb gyakoriságú, mint más járványok esetén. A második sajátosság, hogy a HUS szindróma az esetek többségében (mintegy 89%) nem gyermekekben, hanem felnőttekben fordult elő, és a felnőttek között is elsősorban nőkben. A harmadik sajátosság a kórokozó típusa, a szokatlan O104:H4 törzs volt. A járványból izolált törzs két különböző hasmenést okozó *E. coli* pathotípus virulencia sajátosságait egyesítette, az enteroaggregatív és az stx termelő enterohaemolyticus *E. coli* törzsekét. Egyes kutatók úgy gondolták, hogy az enteroaggregatív *E. coli* törzs akvirálta az stx2A-t kódoló bakteriofágot, mások szerint egy progenitor O104:H4 törzsből származtak a variánsok. Már korábban is leírtak enteroaggregatív shiga toxint termelő HUS-t okozó *E. coli* törzset. Egy hasonló, shiga toxint termelő O104:H4 *E. coli* törzs került izolálásra 2001-ben egy HUS-ban szenvedő testvérpárból Németországban (HUSECO41, 01-09591, történelmi O106:H4 törzs), azonban ennek a törzsnek a fimbriái különbséget mutattak a mostani törzshöz képest (AAF/III vs. AAF/I). Hasonló HUS eset előfordulását írták le Dél-Koreában (Bae WK, Lee YK, Cho MS, Ma SK, Kim SW, Kim NH, Choi KC. A case of hemolytic uremic syndrome caused by

Escherichia coli O104:H4. Yonsei Med J 2006, 47,437-439). Egy 29 éves nő hasi fájdalom és véres széklet miatt került felvételre, és észlelték a HUS kialakulását. A kórokozó szintén O104:H4 törzs volt. 3 hetes plazmaferézis és hemodialízis után a beteg meggyógyult. Az észlelés során neurológiai tünetek is előforultak, hasonlóan a németországi esetekhez. Koponya CT vizsgálattal eltérést nem detektáltak.

A típusos enteroaggregatív törzseket elsősorban emberekből izolálják, ezért úgy gondolják, hogy ezek a járvány nem zoonotikus kiindulásúak.

A járványban a HUS kialakulásának aránya 25%-s volt, annak ellenére, hogy a hatóságok a lakosságnak kifejezetten tanácsolták, hogy véres hasmenés esetén keressenek fel egészségügyi intézményeket. A prospektív observáció során is 20%-ban észlelték a kórházban a HUS syndroma kifejlődését a Shiga toxint termelő *E. coli* hasmenéssel kórházban kezelt betegek között. Ez az arány lényegesen magasabb, mint a korábbi járványok során megfigyelt HUS gyakoriság, amely az O157:H7 STEC törzsek esetén az USA-ban átlagosan 6% körüli volt. Úgy gondolják, hogy a németországi járvány kórokozója különösen virulens volt. A járvány során izolált Shiga toxin variáns korábban Németországban csak egy ritka, sorbitolt fermentáló O157:H- STX termelő *E. coli* törzsből izolálták. Ez is egy hipervirulens kórokozó volt, gyermekekben okozott megbetegedést és jelentős mortalitással társult.

Érdekes sajátossága a kórokozónak a nyolc napos medián lappangási idő, amely hosszabb, mint az STEC O157:H7 coli törzsek 3-4 napos medián inkubációs periódusa. A hasmenéses betegek követése során nem találtak nemre jellemző rizikófaktorokat a HUS kifejlődése szempontjából, e miatt továbbra is kérdés a németországi járvány során megfigyelt női dominancia oka. Az is kérdéses, hogy az atípusos kormegoszlás pusztán az expozícióval összefüggő különbség, vagy a kórokozó törzs pathogén sajátossága, esetleg mindkettővel összefüggő.

Az O104:H4 törzs nem rendelkezik az eae gén által kódolt intimin intestinalis adherencia faktoral, amely valószínűleg fontos virulencia tényező a gyermekek esetében. Az eae gént az STEC törzsek okozta gyermekkori gastroenteritisekből származó izolátumokban 3 éves kor alatt 85%-ben mutatták ki korábban Németországban, és a HUS-val járó megbetegedések esetén gyermekekben a törzsek 97%-a tartalmazta a gént németországi és osztrák esetekben. Felnőttek sporadikus STEC okozta gastroenteritise során izolált törzsekben viszont hiányzik az eae gén, és eae negatív törzseket is leírtak felnőttkori HUS megbetegedések kóroki tényezőjeként.

Felnőttekben a leggyakoribb klinikai tünet a hasgörcsökkel társuló véres hasmenés. A felnőttekben megfigyelt klinikai kép különbözött a gyermekekben észleltől, véres hasmenés a felnőttekben, hányás a gyermekekben jelentkezett gyakrabban. A véres hasmenés magasabb aránya lehet a törzs pathogén sajátosságainak következménye, de lehet annak a nyilvánosságnak szóló tanácsnak a következménye, hogy mindenki forduljon véres hasmenés esetén orvoshoz. A hasi fájdalom, a hasmenés, a lazább széklet gyakorisága nem különbözött HUS-ban szenvedő betegekben, a csak gastroenteritises csoporthoz képest. A veseelégtelenségre és hemolízisre utaló laboratóriumi értékek gyakran a kórházba kerülés első 24 órájában már kialakultak.

A HUS-ra legérzékenyebb laboratóriumi leletek a thrombocyta szám, LDH, kreatinin szint voltak. Több beteg beszámolt arról, hogy néhány napon belül kezdett felépülni a véres hasmenésből, viszont ebben az időszakban alakult ki a HUS. Az is lényeges megfigyelés, hogy számos jelentett esetről kapott információ nem tartalmazott pontos tüneteket, (pl. hasmenés vagy véres hasmenés) és elég sok esetben nem állt rendelkezésre mikrobiológiai információ sem. A HUS klinikai képének felnőttekben történt kialakulása specifikusan jellemző volt erre a járványra. Az átviteli utak közül a háztartáson belüli átvitel előfordult Hollandiában. Egyes esetekben további komplikációt jelentett az életet veszélyeztető bél

ischaemia fellépése. Epidemiológiai és mikrobiológiai evidenciák alapján úgy gondolják, hogy az O104:H4 törzsek átvitelében a görögszéna csíra lehetett e közvetítő.

A NEJM 2011 július 27-i közleményében nemzetközi szerzőcsoportok elemezik az STEC O104:H4 törzsek genomját (Rohde H, Qin J, Cui Y, Li D, Loman NJ, Hentschke M, Chen W, Pu F, Peng Y, Li J, Xi F, Li S, Li Y, Zhang Z, Yang X, Zhao M, Wang P, Guan Y, Cen Z, Zhao X, Christner M, Kobbe R, Loos S, Oh J, Yang L, Danchin A, Gao GF, Song Y, Li Y, Yang H, Wang J, Xu J, Pallen MJ, Wang J, Aepfelbacher M, Yang R and the *E. coli* O104:H4 Genome Analysis Crowd-Sourcing Consortium. Open-Source Genomic Analysis of Shiga-Toxin-Producing *E. coli* O104:H4. NEJM 2011. 10.1056/nejmoa1107643 nejm.org.).

A NEJM cikk egy Észak-Német családi betegség cluster analízisét és a kórokozó genomjának vizsgálatát írja le. Egy 16 éves lány került május 17-én felvételre a Hamburg Eppendorf Egyetemi Orvosi Centrumba hasi fájdalommal és véres hasmenéssel. Még aznap 12 éves öccse is felvételre került két napos fejfájással, egy napos hányással és nem véres hasmenéssel. A fiúnál észlelték az akut veseelégtelenség tüneteit, a thrombocytopaeniát és a hemolitikus anémiát. A fiú Hgb szintje a felvételt követően 8,4 g/100 ml-re esett. A gyerekek és a szüleik, valamint egy fiatal barátjuk egy héttel a felvétel előtt babcsírárt is tartalmazó salátát fogyasztott. Az anya tünetmentes maradt és a székletében sem volt stx termelő coli. Az apánál HUS alakult ki és székletében kimutatható volt a STEC törzs, a barátnak hasmenése lett, de nem került kórházi felvételre. A testvérek székletmintáját sorbitol-MacConcay agaron tenyésztették és folyékony dúsító kultúrákban inkubálták. A következő napon a folyékony kultúrák felülúszóját ELISA módszerrel vizsgálták Shiga toxin jelenlétére. A sorbitol pozitív coloniát Maldi-Tof (matrix assisted laser desorption ionization - time of flight, tömegspektroszkópia) módszerrel *E. coli* törzsként azonosították. Néhány colonia PCR technikával pozitívnak bizonyult stx2 génre, és negatívnak stx 1 és eae génekre. Polivalens tipizáló szérumokkal a törzs nem bizonyult stx termelő, gyakori *E. coli* szerotípusnak. Később sikerült szerotipizálással a ritka, O104:H4 szerotípus azonosítása. Kimutatták azt is, hogy a törzs ESBL géneket, CTX-M15 és TEM1-et tartalmaz. A 16 éves lány kórlefolyása enyhe volt, nem mutatkoztak a HUS tünetei és még aznap elbocsátották a kórházból. A fiú kórlefolyása sokkal súlyosabbnak bizonyult, 9 napos peritonealis dialízis után Hgb szintje és thrombocytá száma emelkedett, de súlyos neurológiai tünetei alakultak ki, szomnolencia, látás és beszédzavar, hemiplegia és inkontinencia lépett fel. Négy alkalommal plazmaferézisben, és **anti-C5 antitest (eculizumab, Soliris, humanizált monoclonális IgG2/4κ antitest, a korábban transzfúzióban részesült, paroxismosos nocturnális haemoglobinuriában (PNH/ illetve atípusos HUS-ban szenvedő betegek kezelésére javasolt C5 komplement komponenst kötő és a komplement rendszer terminális aktivációját, a C5b-9 komplex kialakulását gátló antitest) adásában részesült.**

A komplement komponens 5 (C5) a komplement rendszer tagja, fontos szerepet játszik a gyulladásos és a komplement rendszer okozta sejtpusztulási folyamatokban. Diszulfid kötött alfa és béta alegységből felépülő fehérje, amelyet a C5 konvertáz enzim komplex aktivál (a klasszikus komplement út C5 konvertáz enzim komplex a C4bC2aC3b komplement fehérje fragmentumokból, az alternatív C5 konvertáz pedig a C3b₂Bb protein hasadási termékéből épül fel). Az alfa polipeptidből keletkező C5a anaphylatoxin, spazmogén és kemotaktikus. A C5b komplexet képez a C6 komplement komponenssel, amely a membránkárosító komplex felépülésének első lépése. C5: 9q33-q34, 122840 bp, 1676 AA, 188305 Da, 131 fehérje kapcsolat, 1265 SNP, www.genecards.org.

Az anti-C5a antitest kezelés után a fiú állapota javult és 24 nap után elbocsátották a kórházból. Maradvány neurológiai tünetek miatt rehabilitációs kezelés vált szükségessé.

A 16 éves lányból izolált kórokozó (TY2482) szekvencia analízisét ion torrent szekvenálási technikával, personal genome machine (PGM) apparátussal végezték a Beiging Genomic Institute kutatói, Shenzen, Kína. A kezdeti eredmények a DNS minta megérkezése után már három nappal elkészültek. Május 28-án érkezett meg az első DNS minta, és május 31 -én a második. Az első genom összeállítást június 2-án hozták nyilvánosságra, ami további analíziseket, multilocus sequence typing (MLST) elemzést, filogenetikus analízist, és genom összehasonlításokat tett lehetővé. Az egyes ion torrent hibákat korrigálták, a későbbi Illumina small-insert-library, illetve az Illumina nagy inzert szekvenálási adatok alapján. Június 16-ra gyakorlatilag elkészült a teljes genom génszekvencia. Három DNS könyvtárát készítették, és a gyártó, a Life Technologies protokollja alapján hét szekvenáló futtatást végeztek (79 Mb terjedelmű szekvencia adat, átlagos leolvasási hosszúság 101 bp). Végeredményben a három DNS könyvtárból és a kisebb méretű inzert könyvtárakból nyert adatok alapján két héten belül jó minőségű genom szekvencia adatokat kaptak. Az adatokat elhelyezték a génbank short read archive adatbázisában, SRA037315 (ion torrent) és SRA039136 (illumina platform) jelölések alatt. A részletes géntérkép első verziója június 6-ra, a második verziója június 10-re készült el. Ez utóbbiban az stx2-t hordozó fág azonosítása is szerepel.

A szekvencia adatok nyilvánosságra hozása világszerte hatalmas érdeklődést váltott ki. 24 órán belül elvégezték a genom összeállítását, öt nappal később megterveztek és nyilvánosságra hoztak törzs specifikus diagnosztikus primer szekvenciákat és egy héten belül két tucat analízist végeztek el a törzssel kapcsolatban és jelentettek meg egy nyílt wiki website-on (a wiki név hawaii eredetű, jelentése gyors, eredetileg a honolulu repülőtéri terminálok közötti járatokra használják, illetve keresztnév. Egy hipertext rendszer és a szoftver elnevezése, lehetővé teszi, hogy az adott laphoz bárki új tartalmakat tegyen hozzá, ebben az esetben a csoportos munkavégzés támogatására, vagy online adatbázis kialakítására (lexikon, Wikipedia), vagy pl. közösségépítésre. Az első wiki kifejlesztője az amerikai computer programtervező, **Howard G. "Ward" Cunningham** (szül. 1949, Portland, Oregon, USA) volt.



Howard G. Cunningham
A kép forrása: Internet

Ezek az analízisek információkat szolgáltatottak a törzs virulencia és rezisztencia génjeiről, illetve a filogenetikus kapcsolatáról. Az ion torrent adatokat analízálták az *E. coli* MLST vizsgálati sémája szerint. Ez hét konzervatív housekeeping gén vizsgálatán alapul (adk, funC, gyrB, mdh, purA, recA, icd). Ez az analízis azzal a meglepő eredménnyel szolgált, hogy a Németországban 2001-ben izolált 01-09591 (szekvencia típusa ST678), az un. történelmi törzssel szoros rokonság áll fenn. A TY2482 és a 2001-es izolátum az adk és a recA gének

területén egy-egy bázisban különbözött (a második különbségről azóta kiderült, hogy PGM szekvencia hiba történt a kérdéses homopolimer régió technikailag nehéz leolvashatósága miatt). **A 2001-es törzs O104:H4 szerotípusú volt, termelt shiga toxint és HUS kialakulásával társult, de nem tartalmazott TTSS géneket, amelyek típusosak az EHEC törzsek esetében.** Az MLST analízis érdekessége, hogy a különböző O104 szerotípusokban több MLST szekvencia típus is előfordul, ezzel szemben az O104:H4 szerotípusban csak az ST678. **A TY2482-s genomot a korábban szekvenált, komplett *E. coli* genomokkal összehasonlítva kiderült továbbá, hogy az *E. coli* 55989 törzzsel 99,8%-os a nukleotid szekvencia azonosság.** Ez a törzs a Közép-Afrikai Köztársaságban, egy felnőtt HIV fertőzött egyén vízszertü hasmenéséből került izolálásra. Ezt, mint enteroaggregatív EAEC coli törzset klasszifikálták, de a TY2482 törzshöz hasonlóan nincs eae génje. Az 55989 *E. coli* törzset leíró szerzők, Mossoro és mtsai. korábban szintén leírtak egy Shiga toxin génnel rendelkező enteroaggregatív *E. coli* törzset is, egy Közép-Afrikai HIV fertőzött beteg hasmenéssel társuló HUS szindrómája kapcsán (Mossoro C, Glaziou P, Yassibanda S, Lan NTP, Bekondi C, Minssart P, Bernier C, Le Bouguenec C, Germani Y. Chronic diarrhea, hemorrhagic colitis, and hemolytic-uremic syndrome associated with HEp-2 adherent *Escherichia coli* in adults infected with human immunodeficiency virus in Bangui, Central African Republic. J Clin Microbiol 2002, 40, 3086-3088).

A TY2482 és az 55989 kromoszómáinak összehasonlítása alapján úgy gondolják, hogy a kezdetben EHEC-nek tartott németországi kitörésért felelős törzs tulajdonképpen EAEC törzs. A TY2482 a 01-09591 korábbi német törzshöz hasonlóan nem tartalmaz LEE-t és a TTSS effektorokat kódoló géneket. Ezzel szemben a TY2482 genom EAEC-ra jellemző virulencia faktorokat kódol, és mind PCR vizsgálatokkal, mind sejt adherencia vizsgálatokkal úgy találták, hogy a törzs enteroaggregatív. Törzs specifikus gének azonosítására részletes kromoszóma analízist végeztek az enteroaggregatív 55989 és a TY2482 között. Azonosítottak néhány izolátum specifikus regionális különbséget, olyan nagyobb, 500 bp feletti régiókat, amelyek csak a TY 2482 kromoszómában voltak jelen, és fordítva, olyanokat, amelyek csak az 55989-es genomban szerepeltek. A TY2482 specifikus regionális különbségek profág maradványok, illetve intakt profágok voltak. Ezek közé tartozik az stx2 profág is, amely hasonlóan az O157:H7 EDL933 és a Sakai törzsek genomjához, a WrbA locus területére inzertálódott (NADPH:quinone oxydoreductase, typeIV NQO). Az stx gén a TY2482-ben csak egy nukleotidban különbözik az EHEC O157 EDL933 stx2 alléljától. A főbb regionális differenciák a két törzs között a következők (ROD, regions of difference): jelen vannak a TY2482-ben és nincsenek jelen az 55989-ben (I-ROD inzerciók): IROD1 250 kb méretű degenerált profág remnant, IROD2 1100 kb-nál, stx 2 fág, IROD3 1200 kb-nál, tellurit rezisztencia és microcin gén cluster (kisméretű antibakteriális peptidek, bactriocinek, colicinnel együtt összesen 7 peptid), IROD4 1750 kb-nál profág, IROD5 2100 kb-nál profág, IROD6 2500 kb-nál molibdát metabolizmus regulátor (yehL, MoxR /transcriptionalis regulator/ AAA+ ATPase- ATPases Associated with diverse cellular Activities, ABC transporter család ATP kötő alegység, transporter, ismeretlen funkció), IROD7 4200 kb-nál gyógyszer rezisztencia (dfA7, suII, suIII, strA, strB, tetA, higany rezisztencia).

Az 55989-ben jelen van és a TY2482-ben nincs jelen (D-ROD, delécio): DROD1, 2, 3, 4, 6 profág genomok, DROD5 type VI szekréciós gének. A szerzők az általuk készített genom összeállítás alapján úgy gondolják, hogy a **TY2482 két nagy konjugatív plazmidot, a pESBL TY2482-t (88 kb) és a pAATY2482-t (76 kb), valamint egy kisméretű pG2011 TY2482 (1,5 kb) plazmidot tartalmaz.** A két nagy plazmid a kromoszómákkal 1:1 arányban replikálódik, a kis plazmid pedig ehhez képest 9x-es mértékben.

A pESBL-n helyezkedik el a *blc*-CTX-M 15, és a béta lactamase TEM-1. Incl típusú plazmid (I-type incompatibility group), amelyet korábban egy ló arthritiséből izolált *E. coli* törzsben találtak (pEC Bactec).

A pAA plazmidon található az aggregatív adherencia fimbria I (AAF/I) gén. Ez a plazmid hasonlít az 55989 plazmidjához, amely azonban AAF/III-at kódoló géneket tartalmaz. Ezek gyakoribb aggregatív adherencia fimbria típusok. Ezt a ritka típusú AAF/I clustert használták a kutatók törzs specifikus PCR primer kidolgozására, a németországi járványt okozó törzs azonosításához.

A kis plazmidon fenotípussal összefüggésbe hozható gént nem azonosítottak.

Ez a szerzőcsoport úgy gondolja, hogy a németországi járványt okozó törzs eredetileg az 55989 EAEC pathotípusú törzshöz hasonló progenitorból származhatott. A járványt okozó képessége annak köszönhető, hogy akvirálta az *stx2* profágot és a plazmidon kódolt CTX-M15 ESBL-t. Időközben a törzs elvesztette az AAF/III génclustert és akvirált egy másik, ritka, AAF/I fimbriát kódoló clustert.

Hasonló progenitor törzseket már leírtak három kontinensen (Afrika, Ázsia, Európa). Koreában 2005-ben az O104:H4 törzs okozott HUS-t, amelynek kapcsolata a jelenlegi német járvánnyal nem világos. **Megfigyelték egy O104:H4 törzs, az 01-09591 HUS-val való társulását 2001-ben, Németországban.**

Önmagában a genom szekvencia analízise nem tudja teljesen megmagyarázni a németországi törzs rendkívül magas fokú virulenciáját. Mind a kommenzális, mind a patogén törzseknek túl kell élniük a bélrendszerben, azonban a pusztító túlélés és önmagában a Shiga toxintermelő képesség nem elég sem a véres hasmenés, sem a HUS kialakulásához. A baktériumoknak a bél mucosájához kell tapadni, az EHEC törzsekben ezt az LEE locuson kódolt TTSS rendszer biztosítja, ami azonban nincs jelen a németországi kitörést okozó törzsben. Az új törzs más adhéziós mechanizmust használt, az aggregatív adherencia fimbriákat. A TY2482-es törzs kialakulása arra utal, hogy az *E. coli* pathotípusok átfedhetnek és tovább fejlődhetnek. A német *coli* törzs virulenciájához hozzájárulhatott az új típusú adhéziós mechanizmus. Ezen kívül a törzs feltehetően rendelkezik egy hatásosabb toxint felszabadító mechanizmussal is (a toxin hagyományosan az EHEC törzsekből csak a baktériumok lízise során szabadul ki).

Szerzői megjegyzés: ilyen jelentős járványt okozó virulencia tényezők acquirálása a törzs emberi szervezethez történő adaptációja szempontjából maladaptáció, semmilyen szempontból nem szolgálja a törzs zavartalan együttélését a gazdaszervezettel.

Az EAEC törzsek már korábban is okoztak járványokat növényi csíra fogyasztás kapcsán, 1993-ban Japánban például több mint 2000 ember betegedett meg.

Fontos lenne annak megértése, hogy a német kitörést okozó és más enteroaggregatív törzsek hogyan tapadnak és colonizálnak magvakon, illetve csírákon.

Végeredményben a szerzők nemzetközi kooperációban (a Hambrugi Egyetemi Orvosi Centrum, a BGI Shenzhen, a Dél-Kínai Egyetem Guangzhou, a Pekingi Mikrobiológiai és Epidemiológiai Intézet és a Kínai CDC, valamint a Birminghami Egyetem és az Amabiotics Francia Intézet munkatársai) nyílt, a világot az internet segítségével átívelő genomikai programba kezdve, új, nagy teljesítményű szekvenálási módszer alkalmazásával, és nyilvános adathozzáférési lehetőségekkel (wiki), valamint a bioinformatikai analízis eredményének világszerte történő közzétételével (crowd sourcing) példátlan gyorsasággal elvégezték a kórokozó genomjának szekvencia analízisét, amit világszerte hozzáférhetővé tettek.

A NEJM július 27-én megjelent számában egy másik szerzőcsoport, Rasko és mtsai, University of Maryland, School of Medicine (Rasko DA, Webster DR, Sahl JW, Bashir

A, Boisen N, Scheutz F, Paxinos EE, Sebra R, Chin C-S, Iliopoulos D, Klammer A, Peluso P, Lee L, Kislyuk AO, Bullard J, Kasarskis A, Wang S, Eid J, Rank D, Redman JC, Steyert SR, Frimodt-Møller J, Struve C, Petersen AM, Krogfelt KA, Nataro JP, Schadt EE, Waldor MK. Origins of the *E. coli* Strain Causing an Outbreak of Hemolytic-Uremic Syndrome in Germany. NEJM 2011. 10.1056/nejmoa1106920 nejm.org.) szintén beszámolt egy 64 éves, a járványban megbetegedett nőből izolált *E. coli* (C227-11 elnevezésű izolátum) genom szekvencia vizsgálatáról, és az elemzés eredményeiről. A beteg a Koppenhágai Hvidovre Egyetemi kórházba került felvételre véres hasmenéssel. HUS nem alakult ki. Az *E. coli* O104:H4 szerotípusú törzs enteroaggregatív virulencia tulajdonságokat mutatott. A szerzők is **megállapították, hogy a járványt okozó EAEC O104:H4 törzs hasonlóságokat mutat a Közép-Afrikai 55989-s törzsszel.**

Az EAEC törzsek bizonyítottan tartalmazzak számos, az aggA transzkripció faktor által szabályozott, virulenciával asszociálódott gént. Ezek közé tartoznak a plazmidon kódolt aggregatív adherencia fimbria (aaf) gének. A fimbriák járulnak hozzá a baktérium bélmucosához való kapcsolódásához és a gyulladás kialakulásához. A pathofiziológia fontos komponense egy protein burok szekréciója, amelynek alapvető része egy feltételezett VI-os típusú szekréciós rendszer (AAI, *Agrobacterium* autoinducer) és a dispersin (AAT protein coat secretion system). Az EAEC törzsek több toxint és változó számú szerin proteáz autotransporter enzimet (SPATE) termelnek, amelyek hozzájárulnak a mucosa károsodáshoz és a colonizációhoz. A jelenlegi EAEC O104:H4 járvány előtt három enteroaggregatív *E. coli* genomot szekvenáltak. Ennek következtében a teljes genom ismeretén alapuló filogenetika elemzés és kategorizálás lehetősége limitált volt. Ez a szerzőcsoport is harmadik generációs, nagy teljesítményű DNS szekvenáló technológiát alkalmazott az *E. coli* O104:H4 járványban szereplő törzs, valamint 7 további enteroaggregatív *E. coli* O104:H4 és 4 referencia törzs szekvenálására. A szerzők 5 enteroaggregatív, korábban már tanulmányozott *E. coli* izolátumot, az IM221 O92:H33 Mexico, 17-2 O3:H2 Chile, O42:H18 Peru, 55989 O104:H4 Közép-Afrikai Köztársaság, valamint az C1010-00 O rough:H- Dánia izolátumokat választottak, a különböző, geográfiai, szerotípus és virulencia faktor diverzitás tanulmányozására. Ezen kívül vizsgáltak még 6 O104:H4 klinikai izolátumot a Koppenhágai Statens Serum Institute izolátumai közül. Ezek a következők oltak: C35-10 O104:H4 Afrika, C68209 O104:H4 Afrika, C73409 O104:H4 Afrika, C76009 O104:H4 Afrika, C77709 O104:H4 Afrika. A törzsek nem klonális járványból származtak, hanem hasmenéses, illetve nem hasmenéses gyermekek szérum mintáiból izolálták őket. Ennek alapján a szerzők úgy gondolják, hogy a törzsek reprezentálják az O104:H4 szerocsoport populációs diverzitását. Négy további O104:H4 izolátumot is szekvenáltak, ezek közé tartozott három német, a TY2482 (ez a BGI kutatói által szekvenált törzs), az LB226692, a H112180280, és egy dániai izolátum C227-11 (ez a jelenlegi szerzőcsoport által szekvenált törzs). Az utóbbi négy felnőtt hasmenéses székletmintáiból került izolálásra.

A kutatók három szekvenáló műszert használtak párhuzamosan, az átlagos leolvasási hossz 2067 bázis volt, minden izolátum esetében 75 átfedéssel. Egy izolátum szekvenálása kb. 5 órát vett igénybe. Egy integratív folyamat során 99,97%-s pontossággal összeállították a C227-11 genomot. 33 contig (N50), 402 - 622 kb fedte le 99,97%-os pontossággal a bakteriális kromoszóma 99,97%-át. Egy contig (contiguous) egy gap nélküli kontinuus DNS szekvencia, az N50 azon contigok összességének a hossza, amely a genom bázisainak 50%-át tartalmazza. Négy további contig fedte le a két nagy plazmidot (88 kb illetve 85 kb méretűek), valamint az 1,5 kb nagyságú plazmidot. Az 1,5 kb kis plazmidot két leolvasás teljesen lefedte. Az egyik plazmid hasonló a pAA plazmidhoz, amely tipikus az EAEC izolátumokban. A **C277-11 pAA plazmidja (pAA C277-11) az aggregatív adherencia fimbria AAF/I**

variánsát kódolja. Tartalmazza az aat komplexet, a dispersin fehérjét, az aggr-t és más EAEC törzsekre jellemző virulencia faktorokat.

A szerzők összehasonlították a C227-11 törzs genom szekvenciáját 6 afrikai O104:H4, egy másik, a járványból izolált, TY2482 törzssel, valamint az afrikai EAEC 55989 törzs szekvenciájával. A német járványból izolált genomok, a **C227-11 és a TY2482 csak 236 nukleotidban különböztek egymástól, mutatva, hogy klonális törzsekről van szó.** Nagyobb méretű deléciókat, inzerciókat és inverziókat figyeltek meg a 7 másik, EAEC O104:H4 törzssel való összehasonlításban. Néhány divergens régió virulencia faktorokat kódol. A C227-11 két lambda szerű profágot tartalmaz, amelyek egyike a Shiga toxin gént hordozza. Ez a toxint kódoló fág csak ebben, a jelenlegi izolátumban figyelhető meg. A másik profág jelen van néhány más O104:H4 izolátumban is.

A német járványért felelős törzs a virulencia faktor gének sajátos kombinációját akvirálta, így a pic-t (mucináz aktivitású protein, amely a vörösvértestek haemagglutinációját is előidézi és jelen van az EAEC 042 és a *Shigella flexneri* 2A törzsekben is), és az aai patogenicitási sziget (aaiA-P, VI-s típusú szekréción rendszer tagjait kódolja, a pheU sziget területén inzertálódott, hatásmechanizmusa nem ismert, az EAEC-042 törzsben került felismerésre). Ez utóbbi terület különbözik a német járványt okozó és az 55989-s törzsekben.

A szerzők 2,56 Mb genom DNS szekvencia, a konzervált core genom alapján elemezték 53 *E. coli* és *Shigella* genom filogenetikus kapcsolatát. Azt figyelték meg, hogy az EAEC törzsek megoszlának az egész filogenetikus fa területén és ezek a törzsek mutatják a legnagyobb diverzitást. Az EAEC O104:H4 szerotípus igen konzervatív core genomjával azonban egy külön ágat képez. A vizsgált O104:H4 izolátumok közül mindössze egy esik különálló ágba. A német járványból izolált Shiga toxint is tartalmazó törzsek nagyfokú hasonlósága a Shiga toxint nem tartalmazó EAEC O104:H4 törzsekhez arra utal, hogy a fág akvirációja új esemény lehetett. A járványból izolált O104:H4 törzs jelenléte az EAEC O104:H4 ágban alátámasztja, hogy a járványt okozó törzs nem EHEC, hanem egy enteroaggregatív *E. coli* törzs vette fel az EHEC-re jellemző egyes virulencia faktorokat. Tovább analizálva az EAEC izolátumok közös, 3,48Mb genom szekvenciáját, ismét egy egymással szoros rokonságban lévő ágba csoportosultak az O104:H4 izolátumok (a C35-10-es izolátum itt is kivételt képez). A német járványból származó négy coli izolátum, a TY2482, a C227-11, az LB226692 és a H11218280 egymáshoz nagyon hasonlónak bizonyultak.

A német járványból izolált EAEC törzsek stx2 gént tartalmaztak. A lambda szerű fág inzercións helye hasonlít az *E. coli* EDL933 törzs lambda szerű fágjára (933 W), különösen a Shiga toxin gént határoló területeken, amelyek a Shiga toxintermelést és a toxin felszabadulást szabályozzák. Több EHEC törzs és a C227-11 szekvencia összehasonlítása azt mutatta, hogy az stx génrégió területén, a lambdoid profágban megtalálható az anti-terminációs protein Q, a feltételezett késői promotor (pR), a Shiga toxin 2A alegység (STX2A), a Shiga toxin 2B alegység (STX2B) és egy hipotetikus STX2B-vel szomszédos fehérje. Ez utóbbi régió nagyon konzervatív az EHEC és a C227-11 törzsekben. **Az O157:H7 törzsekben az antibiotikum hatás elindítja bakteriális SOS választ, amely rendkívüli módon megnöveli a Shiga toxin termelését. Kvantitatív reverz transzkriptáz polimeráz láncreakcióval megvizsgálták a Shiga toxin gén ciprofloxacin hatására bekövetkező indukcióját. Az stx2B RNS expresszió ciprofloxacin hatására 83x-os emelkedést mutatott.** Néhány EHEC törzssel végzett vizsgálat azt mutatta, hogy a toxin termelés a pR promotor aktiválódásán keresztül jön létre. A pR promotor helyzete a C227-11-ben és az EDL933 törzsekben identikus, upstream elhelyezkedésű az stx2-hez képest.

A szerzők összefoglalták az EAEC O104:H4 törzs egyéb lehetséges virulencia faktorait is. Egyrésztük termelődése az aggR transzkripcionális aktivátor hatására együttesen regulálódik.

Ezek közé tartoznak az AAF/I (aggA-D) gének, a dispersin (aap), a dispersin translocator (aatPABCD). Az EHEC törzsek egyéb jellemző génjei nincsenek jelen a C227-11 genomban. Ennek alapján ez a **szervő csoport is EAEC törzsnek klasszifikálta a kórokozót.**

A német járványból izolált EAEC törzs további virulencia faktorai közősek az EAEC törzsek, valamint egyéb diarrheagen coli és shigella törzsek virulencia faktoraival. Ezek a SPATE-k. **A C227-11 genom által kódolt SPATE kombináció a SepA (pAA plazmidon kódolt mucosa atrofíát és szöveti gyulladást okozó, a *Shigella flexneri*-ben leírt extracellularis protein), SigA (IgA proteáz szerű homológ, *S. flexneri* 2A-ban került felismerésre) és a Pic. Ez a kombináció igen ritka az EAEC törzsekben, de három, a szerzők által tanulmányozott afrikai törzsben, valamint az 55989-ben is megtalálható. Az EAEC törzsekben szokatlan két SPATE-nél több fehérje egyidejű jelenléte. Úgy gondolják, hogy a SPATE szám és a kombinációjuk olyan tényezők, amelyek fokozták a járványt okozó törzs virulenciáját. További potenciális virulencia faktorok a németországi járványt okozó törzsben a hosszú poláris fimbriák (long polar fimbriae LPF) és az IrgA homologue adhesion molekula (iha), amelyeket korábban EHEC, illetve más coli pathotípusokban azonosítottak. A C227-11 genomban 58, 100 bp-nál hosszabb régiót találtak, amelyek nem voltak jelen más vizsgált EAEC genomban. Ez az 58 régió összesen 180 088 bp hosszú, a genom 3,4%-a, ebből 120 000 bp a két lambda szerű fág területén található (61 022 bp és 59 914 bp). A maradék 60 000 bp ismeretlen funkciójú génekhez tartozik, de jelen van kommenzális *E. coli* törzsekben is, valószínűleg nem virulencia tényezők. **A korábbi EAEC genomokhoz képest a németországi törzsben jelenlévő új DNS szekvenciák kis mennyisége azt az elképzelést támasztja alá, hogy a jelenlegi törzs feltehetőleg a közelmúltban alakulhatott ki.****

A szerzők úgy vélik, hogy az stx2 gén és néhány szokatlan SPATE akvirációja vezetett a C227-11 törzs járványban észlelt fokozott virulenciájához.

A német törzsben található **3 plazmid közül a legnagyobb és a legkisebb nem kódol virulencia géneket.** A legnagyobb, a pESBL C227-11 kiterjedt spektrumú béta lactamázt, CTX-M-15-t kódol, és nagyon hasonló a pEC Bactec plazmidhoz, amit klinikai *E. coli* izolátumban találtak. Ezt a plazidot a legtöbb O104:H4 izolátum nem tartalmazta.

A közbülső méretű plazmid a pAA C227-11, 75 000 bp méretű, és hasonlít az EAEC izolátumok pAA plazmidjára. A szekvencia vizsgálatból kiderült, hogy ez a plazmid család jelentős diverzitást mutat. Az eredeti EAEC 042 törzs plazmidjához képest 34 000 bp a hasonló szekvencia. Az 55989 virulencia plazmidjával a szekvencia azonosság 28 000 bp. **A szekvencia heterogenitás a plazmidokat illetően sokkal nagyobb, mint a kromoszomák esetében. A pAA C227-11 plazmid több EAEC specifikus virulencia faktort kódol, így az aggR, aatP A-D, aap, aggA-D és sepA géneket. Ezek a gének is lényegesek a C227-11 pathogenicitása szempontjából.**

A németországi járvány előidézéséért felelős törzs példázza a génakvizíció, a laterális génátvitel drámai hatását, amelynek révén szinergista virulencia faktorok kerültek át a törzsbe. Molekuláris definíció alapján a kórokozó EAEC törzs, amely Shiga-toxint kódoló bakteriofágot vett fel, ami a STEC (EHEC) törzsek sajátossága. A szerzők hangsúlyozzák, hogy a németországi járványért felelős EAEC törzs létrejöttének alapvető momentuma, hogy a törzs őse evolúciója során Stx-kódoló profágot és ESBL-t kódoló plazmidot vett fel.

A jelenlegi törzs nem az első EAEC izolátum (francia O111 stx termelő EAEC járvány), amely Shiga-toxint kódoló fágot akvirált, viszont nyilvánvalóan az első, ami ilyen jelentős járványt okozott. A hibrid törzs pathogenitási jellemzői alapján felvetődött az új pathotípus

elnevezésére az **enteroaggregative-haemorrhagic *Escherichia coli* (EAHEC)** név is. Az elnevezés a köztudatba eddig nem ment át.

A németországi törzs különbözik a korábbi („hagyományos”) EAEC törzsektől a SPATE proteázok számának és fajtáinak tekintetében. A legtöbb hasmenést okozó *E coli* törzs egy SPATE-t, a legtöbb EAEC törzs pedig általában két SPATE-t kódol. A három SPATE egyidejű jelenléte szokatlan. A Pic jelenléte általános az EAEC törzsekben, mucin hasítása révén elősegíti az intestinális colonizációt, és a leukocytá funkcióit is gátolja a sejtfelszíni mucinszerű glikoproteineket hasítása következtében. A németországi törzs SigA-t is termel. A protein hasítja a citoszkeletális spectrint, ami az enterociták lekerekedését és leválását idézi elő. A harmadik SPATE, a SepA virulencia funkciója jelenleg nem ismert. **A szerzők úgy gondolják, hogy a három SPATE és a többi virulencia tényező együttes hatása okozhatta a Shiga toxin fokozott keringésbe jutását és a HUS igen magas előfordulási arányát a németországi járvány során.**

Alexander Mellmann és mtsai, a Münsteri Egyetem Közegészségtani Intézetének munkatársai a J PLOS ONE hasábjain 2011. július 20-án (www.plosone.org) közzétették 4, (Mellmann A, Harmsen D, Cummings DA, Zentz EB, Leopold SR, Rico A, Prior K, Szczepanowski R, Ji Y, Zhang W, McLaughlin SF, Henkhaus JK, Leopold B, Bielaszewska M, Prager R, Brzoska PM, Moore RL, Guenther S, Rothberg JM, Karch H. Prospective Genomic Characterization of the German Enterohemorrhagic *Escherichia coli* O104:H4 Outbreak by Rapid Next Generation Sequencing Technology. PLoS ONE 2011, 6 (7): e22751. doi:10.1371/journal.pone.0022751.) a németországi járványból származó törzs, az LB226692, az LB226543, az LB226755, az LB226806, valamint a történelmi HUSEC041 (01-09591) törzs teljes genom szekvencia analízisét, és elképzelésüket a törzs eredetéről. Az LB226692 törzs szekvencia analízisét ion torrent PGM szekvenáló berendezéssel 62 óra alatt, a BGI intézettel azonos napon, június 2-án fejezték be. EAEC és EHEC törzsek teljes genom szekvencia analízisén alapuló filogenetikai vizsgálatuk szerint az EAEC 55989 törzs a rokonság ellenére az EHEC törzseknek mégsem olyan közeli rokona. A 2001-es HUS-t okozó O104:H4 törzs pedig fimbrális génjét és plazmidjait tekintve szintén különbözik a jelenlegi kitörést okozó O104:H4 törzstől. A szerzők elképzelése szerint az EAEC 55989, a történelmi HUSEC 041, illetve a jelenlegi O104:H4 törzs egy közös EHEC O104:H4 progenitorból eredt, ami lépésenként szerzett pathogenitást biztosító géneket, illetve vesztett el kromoszomális és plazmidon kódolt virulencia faktorokat.

A szerzők felvetettek két lehetséges evolúciós modellt a jelenlegi járványt okozó stx pozitív EAEC genetikai hátterű O104:H4 törzs kialakulására. Az egyik lehetséges modell a közös O104:H4 progenitor törzs feltételezése, amelyből mind a jelenlegi járványt okozó törzs, mind a történelmi HUSEC 041, mind az EAEC 55989 származik. A másik lehetőség a lineáris közös törzs modell, amely szerint, a jelenlegi járványt okozó O104:H4 törzs az EAEC 55989 prototípus törzsből jött létre. Mellmann és mtsai a történelmi 01-09591 törzs analízisének a beiktatásával úgy gondolják, hogy az ún. közös ősi modell jobban megfelel a valóságnak. Egyrészt a gének és genomszigetek elvesztése gyakrabban előforduló esemény. Másrészt az stx gén inzerációját a wrbA (NADPH:quinone oxydoreductase, typeIV NQO) területére már korábban megfigyelték egyes stx termelő EAEC törzsekben. Mellmann és mtsai szerint, az előző szerzőkkel ellentétben, az EAEC 55989 *E. coli* O104:H4, ST678 törzs újonnan alakulhatott ki egy stx termelő *E coli* O104:H4 progenitor törzsből. Az O104:H4 törzs 1144 alap génje közül mindössze 24 mutat szekvenciális különbséget az 55989 törzshöz viszonyítva. Jelen van mindkét törzsben az iha gén is. A szomszédos tellurit rezisztencia gén azonban már nincs jelen az EAEC 55989-s törzsben. Ez a közös progenitorban meglévő gén az EAEC 55989-ben egy rövid időszak alatt elveszhetett. Leírták szinte valamennyi EHEC

szerotípusban az stx2 gén rövid idő alatt történő elvesztését is. A HUSECO41 87, az LB226692 pedig 95 egyedi alapgenom allélt tartalmaz a modellben feltételezett progenitorhoz képest. A 2001-s 01-09591-s törzs kialakulása egy, az LB226692 kialakulása három, az EAEC 55989 kialakulása pedig hat inzerciós eseményt tételez fel a közös ős modellben. A lineáris modell szerint az EAEC 55989 (afrikai törzs) először a 01-09591 történelmi német törzs kialakulásához vezetett, majd később az utóbbi, történelmi német törzs a jelenlegi járványt okozó LB 226692 törzs létrejöttéhez. Ebben a modellben a 01-09591 létrejöttéhez az EAEC 55989 hat régiót vesztett és egy új genom régiót szerzett, majd ezt követően a törzs az LB226692 kialakulásakor ezt az újonnan szerzett régiót elvesztette, valamint három új régiót akvirált. Mindkét modellben a genom változások száma azonos, a lineáris modell azonban az új génregió megszerzésével, majd későbbi elvesztésével a helyzetet bonyolultabban magyarázza. A 2001-es HUSECO41 megtartotta a progenitor AAF/III fimbriákat kódoló 75 kD-s plazmidját, amely szintén jelen van az EAEC 55989 törzsben. E mellett a HUSECO41 akvirált még egy 95 kb méretű, IV-es típusú pilus rendszert és TEM 1-t kódoló plazmidot. Ezzel összehasonlítva a jelenlegi járványt okozó LB226692 törzs két új plazmiddal rendelkezik, a 83 kb méretű kódolja a AAF/I fimbriákat, a másik pedig, a 90 kb méretű, a TEM 1 és a CTX M15 béta lactamázokat. A törzs elvesztette az AAF/III fimbriákat kódoló plazmidot. **A nagyfokú savi rezisztencia közös a HUSECO41 és a jelenlegi törzsekben, amely tulajdonság fokozza a törzsek pathogenicitását. Fontos szerepet tulajdonítanak a vasfelvételi rendszer génjeinek is a pathomechanizmusban.**

Nincs biztos magyarázat arra, hogy hogyan került a betegek szervezetébe ilyen mértékben a Shiga toxin. Lehetőségként az AAF/I fimbriák jelenlétét, illetve egy ismeretlen toxin deliberációs mechanizmust tételeznek fel.

A két munkacsoport elképzelése a németországi járványt okozó törzs eredetéről különböző. Önmagában a jelenleg rendelkezésre álló genom szekvencia adatok nem elégségesek egyik modell teljes tudományos bizonyossággal történő alátámasztására sem. Az ehhez hasonló molekuláris elemzések népegészségügyi jelentősége a járványok során a jövőben rendkívüli fontosságú lehet.

Irodalom

A járványról megjelent öt közlemény klinikai, mikrobiológiai és genetikai adatainak összefoglalása és összehasonlítása (Bielaszewska és mtsai, The Lancet 2011, www.thelancet.com/infection. Published online June 23, 2011 DOI:10.1016/S1473-3099(11)70165-7, Frank és mtsai, NEJM 2011. 10.1056/nejmoa1106483 nejm.org., Rohde és mtsai NEJM 2011. 10.1056/nejmoa1107643 nejm.org., Rasko és mtsai NEJM 2011. 10.1056/nejmoa1106920 nejm.org., Mellmann és mtsai, PLoS ONE 2011, 6(7): e22751. doi:10.1371/journal.pone.0022751).

Adatbázis források

Az egyes *E. coli* törzsekkel, génjeikkel és fehérjéivel kapcsolatos információk a következő adatbázisokból származnak.

National Center for Biotechnology Information, *E. coli* adatok www.ncbi.nlm.nih.gov
Broad Institute *E. coli* adatbázis www.broadinstitute.org
Genecards (www.genecards.org)
Uniprot (www.uniprot.org)
KEGG (www.genome.jp/kegg/pathway.html)
EcoliWiki (ecoliwiki.net)

WikiGenes (www.wikigenes.org)

Multi Locus Sequence Typing <http://mlst.ucc.ie/mlst/dbs/Ecoli/a>

eBuRST (based upon related sequence types version 3 <http://eburst.mlst.net/>)

Clonal Frame (version 1.1) <http://www.xavierdidelot.xtreemhost.com/clonalframe.htm>

Ahmed R, Bopp C, Borczyk A, Kasatiya S. Phage-typing scheme for *Escherichia coli* O157:H7. J Inf Dis 155, 4, 806-809, 1987.

Alba BA, Gross CA. Regulation of the *Escherichia coli* sigma E-dependent envelope stress response Molecular Microbiology 52, 613–619, 2004.

Ashkar AA, Mossman KL, Coombes BK, Gyles CL, Mackenzie R. FimH adhesin of type 1 fimbriae is a potent inducer of innate antimicrobial responses which requires TLR4 and type 1 interferon signalling. PLOS Pathogens 4, 15, 1-11, 2008.

Bae WK, Lee YK, Cho MS, Ma SK, Kim SW, Kim NH, Choi KC. A case of hemolytic uremic syndrome caused by *Escherichia coli* O104:H4. Yonsei Med J 47, 437-439, 2006.

Beutin L, Geier D, Steinruck H, Zimmermann S, Scheutz F. Prevalence and some properties of verotoxin (Shiga-like toxin)-producing *Escherichia coli* in seven different species of healthy domestic animals. J Clin Microbiol 31, 2483–2488, 1993.

Beutler B. Nobel Lecture by Bruce A. Beutler, 2011 www.nobelprize.org

Bielaszewska M, Tarr PI, Karch H, Zhang W, Mathys W. Phenotypic and molecular analysis of tellurite resistance among enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 and sorbitol-fermenting O157:NM clinical isolates. J Clin Microbiol 43, 452–454, 2005.

Bielaszewska M, Köck R, Friedrich AW, von Eiff C, Zimmerhackl LB, Karch H, Mellmann A. Shiga toxin-mediated hemolytic uremic syndrome: time to change the diagnostic paradigm? PLoS ONE 2 (10), e1024, 2007.

Bielaszewska M, Mellmann A, Zhang W, Köck R, Fruth A, Bauwens A, Peters G, Karch H. Characterisation of the *Escherichia coli* strain associated with an outbreak of haemolytic uraemic syndrome in Germany, 2011: a microbiological study. The Lancet www.thelancet.com/infection Published online June 23, 2011 DOI:10.1016/S1473-3099 (11) 70165-7, 2011.

Bitter W, Houben ENG, Bottai D, Brodin P, Brown EJ, Cox JS, Derbyshire K, Fortune SM, Gao L-Y, Liu J, Gey van Pittius NC, Pym AS, Rubin EJ, Sherman DN, Cole ST, Brosch R. Systematic Genetic Nomenclature for Type VII Secretion Systems. PLOS Pathogens 5, 1-6, 2009.

Bitter W. Type VII secretion and the mycobacterial cell envelope Microbiology Today May, 102-106, 2011.

Blattner FR, Plunkett G, Bloch CA, Perna NT, Burland V, Riley M, Collado-Vides J, Glasner JD, Rode CK, Mayhew GF, Gregor J, Davis NW, Kirkpatrick HA, Goeden MA, Rose DJ,

Mau B, Shao Y. The complete genome sequence of *Escherichia coli* K-12. *Science* 5, 1453-1462, 1997.

Brigotti M, [Carnicelli D](#), [Accorsi P](#), [Rizzi S](#), [Montanaro L](#), [Sperti S](#). 4-Aminopyrazolo[3,4-d]pyrimidine (4-APP) as a novel inhibitor of the RNA and DNA depurination induced by Shiga toxin 1. [Nucleic Acids Res](#) 2383-2388, 2000.

Carniel E. The *Yersinia* high-pathogenicity island: an iron-uptake island. *Microbes and Infection*, 3, 561–569, 2001.

Clarke MB, Sperandio V. Events at the host-microbial interface of the gastrointestinal tract III. Cell-to-cell signaling among microbial flora, host, and pathogens: there is a whole lot of talking going on. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 288, G1105–G1109, 2005.

Conradi H. Über lösliche, durch asptische Autolyse erhaltene giftstoffe von Ruhr- und Typhus-Bazillen. *Dtsch Med Wochenschr* 29, 26-28, 1903.

Crosa JH, Mey AR, Payne SM. eds. Iron transport in bacteria. ASM Press, American Society of Microbiology, Washington DC, USA, 2004

Crowley DE, Wang YC, Reid CPP, Szaniszlo PJ. Mechanisms of iron acquisition from siderophores by microorganisms and plants. *Plant and Soil*, 130, 179-198, 1991.

Croxen MA, Finlay BB. Molecular mechanisms of *Escherichia coli* pathogenicity, *Nat Rev Microbiol* 8, 26-38, 2010.

Deane JE, Roversi P, Cordes FS, Johnson S, Kenjale R, Daniell S, Booy F, Picking WD, Picking WL, Blocker AJ, Lea SM. Molecular model of a type III secretion system needle: Implications for host-cell sensing. *PNAS* 103, 12529–12533, 2006.

ECDC Directors' presentation. Understanding the 2011EHEC/STEC outbreak in Germany. ICAAC Conference, 17 September 2011, Chicago, USA

EFSA/ECDC JOINT RAPID RISK ASSESSMENT. Cluster of haemolytic uremic syndrome (HUS) in Bordeaux, France, 29 June 2011. Updated from 24 June.

ECDC Rapid Risk Assesment Outbreak of Shiga toxin producing *E. coli* (STEC) in Germany. Update 14, June 2011.

ECDC RAPID RISK ASSESSMENT UPDATE. Outbreak of Shiga toxin-producing *E. coli* (STEC) O104:H4 2011 in the EU 8 July 2011. Updated from 29 June.

EFSA/ECDC JOINT RAPID RISK ASSESSMENT. Cluster of haemolytic uremic syndrome (HUS) in Bordeaux, France, 29 June 2011. Updated from 24 June.

Eidels IL, Proia RL, Hart DA. Membrane receptors for bacterial toxins *Microbiol Rev* 47, 596-620, 1983.

Elsinghorst EA, Kopecko DJ. Molecular Cloning of Epithelial Cell Invasion Determinants

from Enterotoxigenic *Escherichia coli*. Infect Immun 60, 2409-2417, 1992.

Enter-net Quarterly VTEC Report 2007/1 January-March 2007.

Enter-net Quarterly VTEC Report 2007/2 April-July 2007.

Farfan MJ, Inman KG, Nataro JP. The major pilin subunit of the AAF/II fimbriae from enteroaggregative *Escherichia coli* mediates binding to extracellular matrix proteins. Infect Immun 76, 4378–4384, 2008.

Filloux A, Hachani A, Bleves S. The bacterial type VI secretion machine: yet another player for protein transport across membranes. Microbiology 154, 1570–1583, 2008.

FoodNet Population Survey, 2006-2007.

Frank C, Werber D, Cramer JP, Askar M, Faber M, an der Heiden M, Bernard H, Fruth A, Prager R, Spode A, Wadl M, Zoufaly A, Jordan S, Stark K, Krause G for the HUS Investigation Team. Epidemic profile of Shiga-toxin–producing *Escherichia coli* O104:H4 outbreak in Germany — preliminary report NEJM 2011. 10.1056/nejmoa1106483 nejm.org.

Frank KM, Schneewind O, Shieh W-J. Investigation of a Researcher's Death Due to Septicemic Plague. NEJM 364, 26, 2563-2564, 2011.
10.1056/NEJMc1100859, updated on June 30, 2011, at NEJM.org

Gasser C, Gautier E, Steck A, Siebenmann R E, Oechslin R. Hämolytisch-uramische Syndrome: bilaterale Nierenrindennekrosen bei akuten erworbenen hämolytischen Anamien. Schweiz med Wschr 85, 905-909, 1955.

Gerner-Smidt P, Ribot EM, Fair MA, Gautom R, Cameron DN, Hunter SB, Swaminathan B, Barrett TJ. Standardization of pulsed-field gel electrophoresis protocols for the subtyping of *Escherichia coli* O157:H7, *Salmonella*, and *Shigella* for PulseNet. Foodborne Pathogens and Disease. Spring 3(1): 59-67, 2006.

Grover V, Ghosh S, Chakraborti A, Majumdar S, Ganguly NK. Galactose-specific fimbrial adhesin of enteroaggregative *Escherichia coli*: a possible aggregative factor. Current Microbiol 54, 175–179, 2007.

Henderson IR, Navarro-Garcia F, l Desvaux M, Fernandez RC, Ala'Aldeen D. Type V Protein Secretion Pathway: the autotransporter story Microbiol Mol Biol Rev 68, 692–744, 2004.

Hofmann N, Wurm R, Wagner R. The *E. coli* anti-sigma factor rsd: Studies on the Sspecificity and regulation of its expression. PLoS ONE 6 (5), e19235, 2011.

Huang BD Mohanty A, DuPont HL, Okhuysen PC, Chiang T. A review of an emerging enteric pathogen: enteroaggregative *Escherichia coli*. J Med Microbiol 55, 1303-1311, 2006.

Hussein HS. Prevalence and pathogenicity of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in beef cattle and their products. J Animal Sci 85, E63-72, 2007.

Johnson W M, Lior H, Bezanson GS. Cytotoxic *Escherichia coli* O157:H7 associated with haemorrhagic colitis in Canada. Lancet i:76, 1983.

Karmali M, Steele Bt, Petric M, Lim C. Sporadic cases of haemolytic-uraemic syndrome associated with faecal cytotoxin and cytotoxin-producing *Escherichia coli* in stools. Lancet i: 619-620, 1983.

Kausar Y, Chunchanur SK, Nadagir SD, Halesh LH, Chandrasekhar MR. Virulence factors, Serotypes and Antimicrobial Susceptibility Pattern of *Escherichia coli* in Urinary Tract Infections. Al- Ameen J Med Sci 2, 47 -51, 2009.

Keusch GT, Grady GF, Takeuchi A, Sprinz H. The pathogenesis of *Shigella* diarrhoea. II. Enterotoxin induced acute enteritis in the rabbit ileum. J Infect Dis 126, 92–95, 1972.

Konowalchuk J, Speirs JI, Stavric S. Vero response to a cytotoxin of *Escherichia coli*. Infect Immun 18, 775–779, 1977.

Lord JM, Roberts LM. Retrograde transport: Going against the flow. Current Biology 8: R56–R58, 1998.

Mellmann A, Harmsen D, Cummings DA, Zentz EB, Leopold SR, Rico A, Prior K, Szczepanowski R, Ji Y, Zhang W, McLaughlin SF, Henkhaus JK, Leopold B, Bielaszewska M, Prager R, Brzoska PM, Moore RL, Guenther S, Rothberg JM, Karch H. Prospective genomic characterization of the German enterohemorrhagic *Escherichia coli* O104:H4 outbreak by rapid next generation sequencing technology. PLoS ONE 2011, 6 (7): e22751. doi:10.1371/journal.pone.0022751.

Michino H, Araki K, Minami S, Takaya S, Sakai N, Miyazaki N, Ono A, Yanagawa H. Massive Outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 Infection in schoolchildren in Sakai City, Japan, associated with consumption of white radish sprouts. Amer J Epidemiol 150, 787-796, 1999.

Morabito S, Karch H, Mariani-Kurkdjian P, Schmidt H, Minelli F, Bingen E, Caprioli A. Enteroaggregative, Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* O111:H2 Associated with an Outbreak of Hemolytic-Uremic Syndrome. J Clin Microbiol 36,840-842, 1998.

Mossoro C, Glaziou P, Yassibanda S, Lan NTP, Bekondi C, Minssart P, Bernier C, Le Bouguenec C, Germani Y. Chronic diarrhea, hemorrhagic colitis, and hemolytic-uremic syndrome associated with HEp-2 adherent *Escherichia coli* in adults infected with human immunodeficiency virus in Bangui, Central African Republic. J Clin Microbiol 40, 3086-3088, 2002.

Nataro JP, Kasper JB. Diarrhaegenic *Escherichia coli*. Clin. Microbiol. Rev. 11, 142-201, 1998.

Neilands JB, Siderophores: Structure and function of microbial iron transport compounds J Biol Chem, 270, 45, 26723-26726, 1995.

Neisser A, Shiga K. Über freie Rezeptoren von Typhus- und Dysenterie Bazillen und über das Dysenterie Toxin. Dtsch Med Wochenschr 29, 61-62, 1903.

Novicki B, Moulds J, Hull R, Hull S. A hemagglutinin of uropathogenic *Escherichia coli* recognizes the Dr blood group antigen. Immun Infect 56, 1057-1060, 1988.

O'Brien AD, LaVeck GD, Griffin DE, Thompson MR. Characterization of *Shigella dysenteriae* 1 (Shiga) toxin purified by anti-Shiga toxin affinity chromatography. Infect Immun 30, 170–179, 1980.

O'Brien AD, Lively TA, Chen ME, Rothman SV, Formal SB. *Escherichia coli* O157:H7 strains associated with haemorrhagic colitis in the United States produce a *Shigella dysenteriae* 1 (Shiga) like cytotoxin. Lancet i:702, 1983.

Okeke I.N., Wallace-Gadsden F., Simons R., Matthews N., Labar A.S., Hwang J., Wain J. Multi-locus sequence typing of enteroaggregative *Escherichia coli* isolates from Nigerian children uncovers multiple lineages. J Plos One 5, 1-12, 2010.

Országos Epidemiológiai Központ. Shigatoxin termelő *E. coli* (STEC) által okozott járvány Németországban. EPINFO 18, (20. szám), 209-214, 2011 (május 27).

Perna NT, Mayhew GF, Posfai Gy, Elliott S, Sonnenberg MS, Kaper JB, Blattner FR. Molecular evolution of a pathogenicity island from Enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7. Infect Immun 66, 3810–3817, 1998.

Post KW, Bosworth BT, Knott JL. Frequency of virulence factors in *Escherichia coli* isolated from pigs with postweaning diarrhoea and edema disease in North Carolina. Swine Health and Production 8, 119-120, 2000.

Prager R, Strutz U, Fruth A, Tschäpe H. Subtyping of pathogenic *Escherichia coli* strains using flagellar (H)-antigens: serotyping versus fliC polymorphisms. Int J Med Microbiol 292, 477-486, 2003.

Price NL, Raivio TL. Characterization of the Cpx Regulon in *Escherichia coli* Strain MC4100. J Bacteriol 191, 1798-1815, 2009.

Proulx F, Seidman EG, Karpman D. Pathogenesis of Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome. Pediatr Res 50, 163–171, 2001.

Qadri F, Svennerholm A-M, Faruque ASQ, Sack RB. Enterotoxigenic *Escherichia coli* in developing countries: epidemiology, microbiology, clinical features, treatment, and prevention. Clin Microbiol Rev 18, 465–483, 2005.

Rasko DA, Webster DR, Sahl JW, Bashir A, Boisen N, Scheut F, Paxinos EE, Sebra R, Chin C-S, Iliopoulos D, Klammer A, Peluso P, Lee L, Kislyuk AO, Bullard J, Kasarskis A, Wang S, Eid J, Rank D, Redman JC, Steyert SR, Frimodt-Møller J, Struve C, Petersen AM, Krogfelt KA, Nataro JP, Schadt EE, Waldor MK. Origins of the *E. coli* strain causing an outbreak of hemolytic-uremic syndrome in Germany. NEJM 2011. 10.1056/nejmoa1106920 nejm.org.

Richard H, Foster JW. *Escherichia coli* glutamate- and arginine-dependent acid resistance systems increase internal pH and reverse transmembrane potential. J Bacteriol. 186, 6032–6041, 2004.

Riley LW, Remis RS, Helgerson SD, McGee HB, Wells JG, Davis BR, Hebert RJ, Olcott ES, Johnson LM, Hargrett NT, Blake PA, Cohen ML. Hemorrhagic colitis associated with a rare *Escherichia coli* serotype. N Engl J Med 308:681–685, 1983.

Rohde H, Qin J, Cui Y, Li D, Loman NJ, Hentschke M, Chen W, Pu F, Peng Y, Li J, Xi F, Li S, Li Y, Zhang Z, Yang X, Zhao M, Wang P, Guan Y, Cen Z, Zhao X, Christner M, Kobbe R, Loos S, Oh J, Yang L, Danchin A, Gao GF, Song Y, Li Y, Yang H, Wang J, Xu J, Pallen MJ, Wang J, Aepfelbacher M, Yang R and the *E. coli* O104:H4 Genome Analysis Crowd-Sourcing Consortium. Open-source genomic analysis of Shiga-toxin-producing *E. coli* O104:H4. NEJM 2011. 10.1056/nejmoa1107643 nejm.org,

Sandvig K, van Deurs B. Entry of ricin and Shiga toxin into cells. Molecular mechanisms and medical perspectives. EMBO J 19, 5943-5950, 2000.

Sandvig K, van Deurs B. Transport of protein toxins into cells: pathways used by ricin, cholera toxin and Shiga toxin. FEBBS Lett 529, 49-53, 2002.

Servin AL. Pathogenesis of Afa/Dr diffusely adhering *Escherichia coli*. Clin Microbiol Rev 18, 264–292, 2005.

Shiga K. Über den Dysenterie-Bazillus (*Bacillus dysenteriae*). Zentralbl Bakteriolog Orig 24, 913-918, 1898.

Stork M, Di Lorenzo M, Mourin S, Osorio CR, Lemos ML, Crosa JH. Two *tonB* systems function in iron transport in *Vibrio anguillarum*, but only one is essential for virulence. Infect Immun 72, 7326–7329, 2004.

Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. Lancet 2005; 365: 1073–86.

Tseng T-T, Tyler BM, Setubal JC. Protein secretion systems in bacterial-host associations, and their description in the Gene Ontology. BioMed Central Microbiology 9 (Suppl 1): S2, 2009.

[VFDB: Virulence factors of bacterial pathogens, www.mgc.ac.cn/VFs/main.htm](http://www.mgc.ac.cn/VFs/main.htm).

Walther-Rasmussen J, Høiby N. Class A carbapenemases. J Antimicrobial Chemotherapy 60, 470–482, 2007.

Wassmer T, Attar N, Harterink M, van Weering JRT, Traer CJ, Oakley J, Goud B, Stephens DJ, Varkade P, Korswagen H, Cullen PJ. The retromer coat complex coordinates endosomal sorting and dynein-mediated transport, with carrier recognition by the trans-Golgi network. Developmental Cell 17, 110–122, 2009.

Welch RA, Burland V, Plunkett G, Redford P, Roesch P, Rasko D, Buckles EL, Liou S-R, Boutin A, Hackett J, Stroud D, Mayhew GF, Rose DJ, Zhou S, Schwartz DC, Perna NT, Mobley HLT, Sonnenberg MS, Blattner FR. Extensive mosaic structure revealed by the complete genome sequence of uropathogenic *Escherichia coli*. PNAS 99, 17020–17024, 2002.

Xu J-G, Cheng B, Wen X, Cui S, Ye C. High-Pathogenicity island of *Yersinia* spp. in *Escherichia coli* strains isolated from diarrhea patients in China. J Clin Microbiol 38, 4672–4675, 2000.

A vajdasági népi gyógyászat kutatástörténete Kálmány Lajostól napjainkig

The research history of Vojvodina's folk medicine from Kálmány Lajos until today

Papp Árpád

Szabadkai Városi Múzeum

papparpad@szubotica.co.yu

Initially submitted October 05. 2012; accepted for publication December 15, 2012

Abstract:

This paper summarizes the present-day Vojvodina's data on folk medicine from 1881 to the present. It also focuses the attention on the specific situation of the research in folk medicine, as well as the possibilities of its periodization: adventitious recorded data of individual researches on superstitions before the First World War, the gaps in the data between the two World War period, and some of the peculiarities of the last sixty years. In addition to the Hungarian ethnographic research it provides an overview of the results and research of the region's Serbian folk medicine – so it offers the first chance to read about Vojvodina's comparative and diachronic historical research summary on the given subject.

Kulcszavak: Vajdaság, népi gyógyászat, magyar és szerb kutatástörténet, a kutatás korszakai:1881-1918-1945-napjaink

Keywords: Vojvodina, folk medicine, Hungarian and Serbian research history, research periods: 1881-1918-1945-present day

Az 1945 után megjelent vajdasági magyar népi orvosló hagyományokat feldolgozó szakirodalmat az elmúlt esztendőben egy előadás keretében foglaltam össze. A témát tovább kutattam, és az azóta eltelt időszak adatgyűjtései során fellelt tanulmányok, írások az idősíkot, illetve a témaválasztást jelentősen módosították. A vizsgált több nemzetiségű régió bármínemű kutatásainak összefoglalása csonka maradna, ha nem vennénk figyelembe a

magyarokkal együtt élő más etnikumok e témában elért eredményeit. Jelen esetben meg kell vizsgálnunk a Vajdaságra vonatkozó, és szerb nyelven megjelent, népi gyógymódokat ismertető írásokat is.

Elöljáróban megállapíthatjuk, hogy a hagyományos (népi) orvoslás nem tekinthető a vajdasági néprajzi kutatások kedvelt témakörének. Az áttekintésre kiválasztott időszakban a folkloristák elsődleges feladatuknak a népi gyógyászat hagyományainak a gyűjtését inkább a hiedelemkutatás részeként kutatták. Az orvosi tudással rendelkezők – érthető módon – orvostörténeti szempontból vizsgálták a kérdést – hozzá kell fűznünk – igen szerény eredménnyel. Az efféle megközelítés úgy kezelte a népi orvoslás hagyományait, mint a hivatalos orvoslásból alászállott, leszívargott ismeretanyagot. Így alakult ki az a helyzet, hogy a tradicionális orvoslásra vonatkozó feljegyzések két, más-más szempontú – folklorisztikai és orvostörténeti – vizsgálódás „melléktermékeként” jelentkeztek. Sajnálatos, hogy a régióban eddig nem működött olyan néprajzkutató, aki a népi orvosló tudást folklórjelenséggként vizsgálja, és az adatokat ennek megfelelően rendszerezze. Szomorú tény, hogy a kutatott terület gyógyító hagyományainak a tanulmányozása még nem érte el a nagykorúság állapotát, mivel az ilyen jellegű néprajzi anyag céltudatos gyűjtése alig másfél évtizedes múltra tekint vissza.

A helyi sajátosságokat figyelembe véve, valamint a korábbi fogalmi meghatározásokat tiszteletben tartva – s annak felismeréséből, hogy minden terminus merész használata nagy kívánnivalót maga után –, népi gyógyászati adatnak (etnomedicina) tekintem azokat a feljegyzéseket, amely a felborult egészség helyreállítását célozzák. Függetlenül attól, hogy racionális vagy hiedelmekben gyökerező alapjuk van. Minden olyan feljegyzést, ami az egészség megőrzésével társítható vagy betegséggel kapcsolatos és annak gyógymódját rögzíti, a vajdasági népi gyógyászat kutatástörténetének az adataihoz sorolom. A látszólag túlzott leegyszerűsítés oka abban rejlik, hogy az általam vizsgált időszak jelentős részében úgy és akkor történtek az adatrögzítések, amikor a helyi folklorisztika még nem definiálta a népi gyógyászat fogalmát. Ezért nem meglepő, hogy az adatok túlnyomó többsége a lejegyzett babonák között található. Eme megjegyzéssel együtt is tudomásul kell vennünk, hogy jelen tanulmányunk nem szándékozik komplex kutatástörténet feladatát magára vállalni, és a népi gyógyászat kutatástörténete mellett a folklór egyéb ágainak kutatástörténetét is feladatának tekinteni.

Célkitűzésem a jelenlegi Vajdaság területéhez köthető magyar és szerb hagyományos orvoslás kutatástörténetének az összefoglalása a címben jelzett időszakban.

A Vajdaság esetében az imént említett kétfajta vizsgálódási szemlélet két, egymást követő szakaszt eredményezett. A korszakokat elválasztó határvonalat az 1920-as és az 1950-es évek között eltelt három évtized, pontosabban annak az adathiányos időszaka jelenti.

A hagyományos orvoslás kutatása

Kálmány Lajostól és Bellosits Bálinttól, 1945-ig

Bátran állíthatjuk, hogy a Délvidék legjelentősebb – és az utókorra legtöbbet hagyományozó – kutatója Kálmány Lajos (1852–1919) volt. Tevékeny életútjának eredményeit, a terepmunkák során lejegyzett babonákat és „reáimádkozásokat” az 1881–1882-ben Aradon megjelent *Szeged népe* című első két kötetében tette közzé. Ennek második kötetében, a *Babonák* című fejezetben az időjárás-jóslásra, valamint a szerelmi varázslásra vonatkozó jelentős számú babonás hiedelmet sorolta fel. Itt találjuk a „reáimádkozók”-at, amelyek egy része Szaján községből származik, akárcsak a féregirtás, a szemverés, a szemfájás, a torokfájás, a kelés és a nyilamlás elleni ráolvasó szövegek. A Törökbecsén lejegyzett gyógyító ráolvasást a fájásra javasolták.

A Magyar Néprajzi Társaság folyóirata, az *Ethnographia* is közölte Kálmány Lajosnak azokat az írásait, amelyek a témánkhoz kapcsolódnak. A Bánátról származó feljegyzések 1891-ben *Ráolvasók* címen jelentek meg, és a gyógyításra vonatkoznak.¹ A tanulmány második részében folytatódik az anyag ismertetése, és a szerző további nyolc bánáti népi orvosló eljárást közölt.² A lejegyzett szövegek Egyházaskérőről, Majdánról és Bánátmonostorról származnak (Kálmány L. 1891a. Kálmány L. 1891b.) Az 1918-ban napvilágot látott újabb közleményében is találunk gyógyítással kapcsolatos feljegyzést.³ (Kálmány L. 1918.106.).

Bellosits Bálint (1867-1916) nevéhez fűződik a történelmi Bács-Bodrog vármegye magyar⁴ (Bellosits B. 1896. 183-186), illetve vegyes, magyar-német lakosságú falvaiban végzett néprajzi kutatómunka.⁵ (Bellosits B. 1899a.; Bellosits B. 1899b.) Az említettekén kívül foglalkozott Baranya vármegye sokác⁶ lakossága (Bellosits. B. 1904a. 216-217.) népi gyógyászatának kutatásával, valamint a Pancsova környéki (Temes vm.) szerb hagyományok vizsgálatával.⁷ (Bellosits B. 1904b. Bellosits B. 1904c) Bellosits a régióban élő németek között is végzett gyűjtőmunkát, vizsgálta hagyományaikat, és elsősorban a Duna-menti Apatin helység adatokon alapuló gyógyítással kapcsolatos szokásaikat is publikálta.⁸

Bellosits életrajzi adataiból (Kulcsár P. 1971.) nem derül ki egyértelműen, hogy maga gyűjtötte-e a sokszínű és változatos anyagot, vagy bevonta a munkába a Bajai Állami Tanítóképző hallgatóit is. Az utóbbira egyébként utalt a délvidéki német babonák és szokások közlésekor. Az 1896. évi millenniumi ünnepségekre időzített, de valójában csak 1909-ben megjelent kétkötetes Bács-Bodrog vármegye-monográfia (Borovszky S. 1909.) első kötetének magyarokra vonatkozó fejezetét Bellosits Bálint, a németekre vonatkozó részt pedig Famler Gusztáv írta. Ebben a két fejezetben is találunk az orvosló hagyományokkal kapcsolatos adatokat.⁹ (Bellosits B. 1909. 322-345, ; Famler G. 1909. 362.) Sajnálatos, hogy a többi helyben élő nemzetiség bemutatásánál – az ugyancsak Bellosits által leírt bunyevácok esetében – az ilyen jellegű közlés elmaradt.

A fentiek ismeretében azt kell mondanunk, hogy az ebben az időszakban folytatott kutatások között ugyan fel-felbukkant hagyományos orvoslással kapcsolatos adat, de az adatok nagyon hiányosak és rendkívül esetlegesek. Az imént felsorolt két kutatón kívül nem akadt más, akinek néprajzi közleményeiben a régió magyar népi gyógyászatának hagyományaival kapcsolatos adatot találtunk volna.

A szerb orvosló hagyományok kutatása

¹ A 19. századi és a 20. század eleji vajdasági gyűjtésekből az adattárban közlők példákat.

Lásd: Adattár 1. jelzet

² Lásd: Adattár 2. jelzet

³ Lásd: Adattár 3. jelzet

⁴ Lásd: Adattár 4. jelzet

⁵ A mai közigazgatási értelemben Vajdasághoz tartozó területről több mint hetven adat származik, a legtöbb Bezdánból (41), ezt követi Szabadka (25), Zombor (6), végül Szond (1). A tekintélyes mennyiségű feljegyzés kis hányada vonatkozik a gyógyításra. Szabadkáról és Bezdánból négy-négy adat, amelyek a bajelhárítás kategóriájába tartoznak.

⁶ Lásd: Adattár 5. jelzet

⁷ Lásd: Adattár 6. jelzet

⁸ Lásd: Adattár 7. jelzet

⁹ Lásd: Adattár 8. jelzet

Újvidéken 1872-ben jelent meg Đorđević Vladannak a szerb népi gyógyászatot bemutató munkája. (Đorđević. V. 1872) A szerző a források felsorolását követően utalt rá, hogy nem a saját gyűjtéseinek az eredményeit dolgozta fel, hanem a korábbi kutatások összefoglalását végezte el. A kötetben felsorolt munkák ugyan nem köthetőek a jelenlegi Vajdaság területéhez, ennek ellenére izgalmas és tanulságos lenne az adatok összehasonlítását elvégezni nem csak a magyar, hanem akár a balkáni anyaggal is.¹⁰ Mint már korábban utaltunk arra, hogy a Vajdaság területén élő szerb lakosság népi orvosló hagyományainak a feldolgozása Bellosits Bálint nevéhez is kapcsolódik, noha a gyűjtőmunka nem kifejezetten az ilyen jellegű anyag lejegyzését célozta.

A vajdasági szerbek körében a későbbiekben, a két világháború közötti időszakban végzett gyűjtések között csupán egy esetben találunk népi gyógyászatra vonatkozó adatokat. Kordunaš Manojlo a nyugat-bácskai Dernye (Deronje) településen az újonnan érkezett telepesek körében végzett adatgyűjtést. (Kordunaš. M. 1932.) A lejegyzett 162 hiedelem közül több is kapcsolódik a betegség-elhárításához, illetve a gyógyításhoz. A preventív eljárások között találjuk a hátfájás megelőzésére irányuló cselekedetek leírását villámlás esetén, vagy a Szent György-napi harmat gyűjtése szemfájás megelőzésére. Ide sorolható még a karácsonyi piros almáról mosdás és az arc pirossága közötti szoros összefüggés hiedelme. A gyógyításban fontos szerepet játszó karácsonyi asztal morzsáinak a hasznáról, a láz háromféle gyógymódjáról, a veszettség, valamint a kígyómarás gyógyításáról és a gyomorban található szőr eltávolításáról is találunk adatokat. A szerző az állatok gyógyítására vonatkozóan mindössze két eljárásról számolt be: a tyúkok és a disznók dögvésze esetén kíváncsú teendőket írt le. A munka hiányossága, hogy a szerző sem a gyűjtés idejét, sem pedig az adatközlők nevét nem jegyezte le.

A két világháború közötti időszakban a magyar néprajzi kutatása a háttérbe szorult.¹¹ Az 1930-as évek közepén – az önszerveződést gátló állami nyomás enyhülésének köszönhetően –, az új folyóiratok megjelenése után alakult ki az a mozgalom, amely a szociográfiai jellegű írások megszületését eredményezte. Ezek a tanulmányok, illetve leírások azonban nem tartalmaztak a témánkhoz kapcsolódó adatokat. Az orvosló hagyományok tudatos gyűjtése továbbra sem indult meg, ezért ebből az időszakból nem tudunk példákkal szolgálni.

A népi gyógyászat kutatástörténete a Vajdaságban 1945 után

Greszné Czimmer Anna, 1951-ben közölte azt a tanulmányt, amely témánk szempontjából nem érdektelen. A szerzőről a Jung Károly által szerkesztett, és 1983-ban megjelent tanulmánygyűjteményben (Jung K. 1983.) ezt olvashatjuk: „*A népi gyógykezelésről, a babonákról, a szokásokról az életmódról, a ruházkodásról gyűjtött adatokat. A legalaposabb volt a gyűjtők közt, s a legtöbb szakértelemmel kezelte összegyűjtött anyagát a feldolgozásnál. (Épp ezért érthetetlen előttem, miért fekszik feldolgozott anyaga még mindig kéziratban.)*” (Bóna J. 1983.12.) A kötetben bemutatott és a vajdasági magyar népi kultúrát tanulmányozó tizennégy kutató közül egyedül G. Czimmer Anna foglalkozott a népi orvosló hagyományok gyűjtésével és rendszerezésével. Elsőként az újvidéki Híd című folyóirat közölte a gombosi

¹⁰ A Đorđević a következő fejezetek szerint tárgyalja az általa feldolgozott anyagot: I. Népi gyógyítók és betegek, II. Népi anatómia, III. Népi táplálkozás és nőgyógyászat, IV. A népi gyógyszerek (magába foglalja a ráolvasásokat is), V. Patológia és terápia. A munkához kapcsolódik egy 79 kérdésből álló kérdőív, amely a népi gyógyászat hagyományainak gyűjtőit segíti.

¹¹ A vajdasági magyar néprajzi kutatástörténeti összefoglalások (pl. Kósa L. 1972) egyértelművé teszik azt az tényt, hogy a két háború közötti korszak néprajzi kutatásai mennyiségükben és minőségükben is elmaradtak a későbbi évtizedek kedvezőbb időszakához viszonyítva.

babonákat és ráolvasásokat feldolgozó dolgozatát, amelyben a szemmel verés és egyéb rontások háritását elemezte. Mindössze négy adatközlőt jelez, amelyek közül az egyik – a vak Pásti Anna – kilencféle betegséget tudott gyógyítani „pusztán a mondott szó erejével”. Ezek következők voltak: a szemverés, a szegedés, a szűrös szegedés vagyis a derékfájás, a sárgaság, az aszalvány vagy szárazság (pl. tbc), a frász vagy nyavalyatörés, a guga, ami nem más, mint a gyermekek áll alatti mirigyeinek a gyulladásos megbetegedése, a hideglelés, az ijedés, a zsibrék, vagyis a szájfájás. (G. Czimmer A. 1951). Ez a tanulmány társtalanul állt az egyébként is szerény ötvenes-hatvanas évek vajdasági néprajzi irodalmában, egészen az 1970-es évek elejéig.

Ettől az időtől – a hetvenes évektől – kezdve megnőtt az érdeklődés a népi orvosló hagyományok kutatása iránt. A feldolgozott, és nyomtatásban is megjelent anyag egyik legszembetűnőbb sajátossága, hogy az adatok javarészt családi körből, vagy saját településről származtak. A kutatási kedv fellendülésének okát az anyaországban e téren tapasztalható kedvező változásoknak tulajdoníthatjuk, ugyanis az ott elindult sikeres kutatások a gyakorlatban is követhető mintául szolgáltak. Elérhetővé váltak az anyaországban megjelent szakmai kiadványok, amelyek ösztönzőleg hatottak a vajdasági kutatókra, illetve a kutatásokra. Az első ilyen nagyobb lélegzetű közlés Bosnyák Sándortól származik, aki Bezdánban élő édesapjától gyűjtött hiedelmeket 1965 és 1972 között. Ennek az ismeretanyagnak – összesen 228 számozott közlésnek – mintegy 10%-a sorolható a népi orvosló hagyományok körébe. (Bosnyák S. 1983. 217-235.)

Gyura Julianna 1973-ban publikálta a Zentán gyűjtött babonákat, amelyeket 19 és 71 év közötti adatközlőktől jegyzett le, bemutatva ezzel a település hiedelmeinek széles skáláját. A szerző a százötven babona közül tizenkettőt tárgyalt a betegség és gyógyítás fejezetben. A kutató több tanulmányban is foglalkozott a zentai és Zenta-környéki babonákkal. (Gyura J. 1983a. 244-255.; vö. Gyura J. 1983b. 266-275. ; Gyura J. 1980.)

Tóth Ferenc tekinthető az 1970-es évek legígéretesebb és legalaposabb néprajzkutatójának, aki 1975-ben publikálta ürményházi gyűjtéseit, többek között a magzatelhajtással és a szüléssel kapcsolatos feljegyzéseit is. (Tóth F. 1975. 119-145.)

Ugyanebben az évben jelent meg Penavin Olgának a kórógyi (Verőce vm.) gyűjtését feldolgozó tanulmánya, amely a humán és az állatgyógyászatra egyaránt kiterjedt. (Penavin O. 1975. 99-117). A harminc adatközlőtől származó, népi orvoslásra vonatkozó adatokat a szerző jól áttekinthető rendszerbe foglalta össze. Az ember betegségeinek gyógykezelése című fejezetben belül külön alcím alatt tárgyalta a gyermekek-, illetve felnőttek betegségeinek gyógyítását. A szerző a Kórógyon alkalmazott gyógymódokban az ősvallási nyomokat is vizsgálta. Kitért a népi orvoslásban felhasznált növényekre és más, a hagyományos orvoslásban gyógyító szerként alkalmazott anyagokra. Az állatok gyógyításának a kutatása során szót ejtett a rontás ellenszereiről, valamint az orvoslásban felhasznált szerekről és anyagokról.

Ugyancsak ebben az időszakban, 1973-ban végezte Ferenczi Imre észak-bánáti terepmunkáját Feketetón, Csókán, Hódegyházán, Nagyikindán, Padén, Szajánban és Egyházaskéren. A gyűjtés anyagát feldolgozó közlemények a témánkhoz kapcsolódó adatokkal is szolgálnak. (Ferenczi I. 1973-74; Ferenczi I. 1974)

Jung Károly 1978-ban publikálta az 1976 nyarán és kora őszén lejegyzett gombosi hagyományokat, amelyeket az emberi élet fordulói szerint rendszerezett, és a születés, valamint a csecsemőgondozás témakörének gazdag hiedelemanyagát dolgozta fel. (Jung K. 1978.)¹² A felvonultatott adatok a népi orvoslás kutatásának fontos forrásai, miként a gazdag

¹² Jung K. 1978. A feldolgozott témák fejezetenként: a szülés, ezen belül a bábasszony személye, valamint a csecsemő fürdetése. Továbbá a csecsemőre leső veszedelmek és a védekezés a szemverés ellen, a szemmel megvert gyerekek, a kicserélt gyermek, valamint a gyógyítás csecsemőkorban.

Jung-i életmű¹³ igen tekintélyes, néphitre és hiedelmekre vonatkozó tételei is. Ezekből a Tóbiás áldása, a szent levelek (betűk) védőfunkciója köré szerveződő tanulmányokat olvasva (Jung K. 1994) arról is értesülhettünk, hogy a születéssel kapcsolatos népszokások és hiedelmek kapcsán gyűjtötte őket Jung Gomboson, de hasonló adatokra akadt 1982-ben Törökbecsén is.

A következő írás Kovács Endre tollából származik, mégpedig a Doroszló hiedelemvilágát elemző és összefoglaló monográfia. A szerző terepmunkája során azokat a kérdőíveket használta, amelyekkel korábban az anyaországi kutatók a palócok, illetve a Szolnok melletti Zagyvarékas néphitét kutatták. Ez a gyűjtés a település hiedelmeinek teljes áttekintését nyújtotta, és összehasonlító vizsgálatokra is alkalmas anyagmennyiséget eredményezett. (Kovács E. 1982).¹⁴ Mint ahogy azt a szerző egy vele készült riportban (Zámbó I. 1982.) nyilatkozta, a monográfiában feldolgozott hiedelemanyagot 1975 elején, baráti ösztönzésre kezdte el gyűjteni, és mintegy öt évig tartott a terepmunka.¹⁵ Az feljegyzéseket feldolgozó kötet két, jól elkülöníthető fejezetből áll: az elsőben a szerző a gyógyításra vonatkozó adatokat közli és rendszerezi. Az *Emberi test, testrészek, váladékok*, valamint a *Betegségek* fejezet gyűjti egybe a népi orvoslással kapcsolatos ismereteket. A könyv második részében a betegségekkel kapcsolatos hiedelmekre vonatkozó adatok találhatóak. (Kovács E. 1982. 94-121),

A jelentősége miatt már többször említett, 1983-ban megjelent *Jugoszláviai magyar folklór* című tanulmánygyűjtemény az összegzés és visszatekintés szándékával készült. A második világháborút követő időszakot elemző, és a folklórkutatás terén elvégzendő feladatokat felvázoló kötet *Népi hiedelemvilág és praktikus mágia* fejezetében közölt olyan tanulmányokat, amelyek a népi gyógyítás és bajelhárítás témakörét is érintették. A huszonhárom hosszabb-rövidebb írást tartalmazó munka legtekintélyesebb, negyedik fejezete tartalmazza azt a nyolc tanulmányt, amelyek a népi orvoslással foglalkoznak. A kötetet szerkesztő Jung Károly 1980-as években publikált más írásai is tartalmaznak népi gyógyászattal kapcsolatos adatokat (Jung K. 1986.; Jung K. 1988.).

Az újvidéki Hungarológiai Intézet létrejöttét követő években, 1969 után szerveződött és erősödött meg az, az intézmények közötti kapcsolat, amely a vajdasági intézet, és a budapesti székhelyű, akkor még Néprajzi Kutató Csoport, valamint a Néprajz Tanszék között jött létre. Az együttműködés eredményeként kialakuló együttgondolkodás és az anyaországból érkező módszertani segítségnyújtás új lendületet adott a vajdasági néprajzi gyűjtőmunkáknak. A kutatások fő irányát a későbbiekben az ide látogató tanárok és néprajzkutatók érdeklődése határozta meg, amely nyilvánvalóan illeszkedett az anyaországi intézmények tudományos kutatási tervébe. Azonban a vizsgált témakörökben a népi orvoslás csak közvetett módon volt jelen: leginkább a néphit elemeinek a gyűjtése kapcsán merült fel a fontosságuk.¹⁶ Ilyen formában a vajdasági hiedelem-kutatások is jelentősen hozzájárultak az MTA Néprajzi Kutató

¹³ Jung K. 2004. A bibliográfia legalább húsz olyan tételt tartalmaz, amelyekben a népi gyógyászatot, az egyensúlyt veszített egészség kérdését a szerző a hiedelmek oldaláról közelíti meg. Ezek áttekintése után egyértelművé válik, hogy a szerző elsősorban a hiedelmeken keresztül vizsgálja a folklórunkat, azon belül a népi orvoslást, jöllehet a Tóbiás áldás kapcsán maga a szerző hangsúlyozza a szöveg népi gyógyászati vonatkozásait. (Jung K. 1994. 12.)

¹⁴ Annak ellenére, hogy a szerző szakmáját tekintve nem néprajzkutató a gyűjtés és a rendszerezett anyag adalék a korábban már több szempontból megfigyelt Doroszló néprajzának megismeréséhez. Ez a kutatás is hozzájárult ahhoz, hogy a szomszédos Gomboshoz hasonlóan Doroszló is bekerült a Magyar Néprajzi Atlasz kutatópontjainak sorába.

¹⁵ Beszédes Valéria szíves közlése 2012. május 11-én. A Tóth Ferencre bízott néprajzi kutatói feladatok több településen példa- és iránymutatóak voltak, így Gomboson, Doroszlón, valamint Ürményházán is.

¹⁶ A népi orvoslás és gyógyítás kutatása az anyaországban lényegesen nagyobb hagyományokra tekintett vissza és mélyebbre nyúló gyökerekkel rendelkezett. A források jelentős része, így az Orvostörténeti Közlemények népi orvoslás tárgyában írott tanulmányai is, abból az elképzelésből indultak ki, hogy a népi orvoslás az évszázadokkal korábbi hivatalos orvosláson alapszik. Ugyanakkor megfigyelhető, hogy az eredetileg orvostörténeti kutatások számos esetben egy pillanat alatt népi gyógyászat-kutatássá is alakulnak. Ez utóbbi – sajátos módon – fellelhető a vajdasági tematikus feldolgozásokban is.

Csoport néphit-archívumának a létrejöttéhez. A hatás kölcsönös volt, hiszen az 1964-ben megjelent néphit-monográfia (Cs. Pócs É. 1964.), valamint Diószegi Vilmos céltudatos szervezőmunkája közvetett hatást fejtett ki a vajdasági magyar néprajzi kutatásokra.

Az 1980-as években a Forum Kiskönyvtár-sorozatban több olyan kiadvány jelent meg, amely összegzésként, összefoglalásként is megállná a helyét. A néprajzi szempontból megkerülhetetlen sorozatban 1990-ben látott napvilágot „Az egészség szolgálatában: a Bácska és Bánát egészségügye 900-1918” című munka, amely nem kisebb feladatot tűzött ki maga elé, mint a régió egészségügyének bemutatását a jelölt széles időhatárokon belül. (Balla F. – Hegedűs A. 1990.) Erénye – miként a Vajdaságban, ez időben írott komparatív kötetek zömének – abban rejlik, hogy a szerzők egyaránt felhasználták a magyar és a szerb nyelven írott munkákat. A monográfia a népi orvoslás terepen lejegyzett adataiban azonban nem bővelkedik, a témával kapcsolatban leginkább az alászállott kulturális javak szemléletét tükrözi. Jelentősége a regionális gyógyászat-történeti összefoglalás elkészítésének szándékában rejlik. A kötet megjelenését követően évek múltak el érdemi kutatási eredmények felmutatása nélkül.

Az 1990-es évek közepéig nem jelent meg olyan dolgozat, amelyik a népi orvoslás témakörét akárcsak érintette volna. Ezt követően látott napvilágot Beszédes Valéria (Beszédes V. 1996.) csecsemőkkel kapcsolatos megelőző és gyógyító mágikus cselekedeteket feldolgozó tanulmánya, amely saját ludasi terepmunkáján, valamint más gyűjtők által lejegyzett adatokon alapszik.¹⁷

Az 1996-ban terepen végzett kutatások között néprajzi szempontból is kiemelkedően fontos az újvidéki Bölcsészettudományi Egyetem Magyar Nyelv és Irodalom Tanszék tanárának, Rajsli Ilonának és tanítványainak ürményházi gyűjtése (Rajsli I. 2005.). A népi orvoslás hagyományaira vonatkozó adatok túlnyomó többségét egy 82 éves adatközlő, Horti Katalin szolgáltatta. Az orvosló eljárások a körömméreg, a kelés, a mandulagyulladás, a csonttörés, a sebek, a szemgyulladás, a fülfájás, a hasmenés, a hasfájás, valamint vizelet elállása és a számarköhögs eseteire vonatkoztak.

Az 1991-ben a Jugoszláviai Magyar Művelődési Társaság tagszervezeteként alakult, majd 1998-ban önállósult Kiss Lajos Néprajzi Társaság fontos szerepet játszott a népi orvoslás kutatásában. Tematikus konferenciák szervezésével teret adott a népi gyógyászat kutatási eredményeinek bemutatására, és figyelemmel kísérte tudomány határterületein végzett vizsgálódásokat.¹⁸ A társaság önállósulását Vajdasági Magyarok Néprajzi Atlaszának¹⁹ szerkesztői is szorgalmazták, mivel az atlasz anyagának gyűjtésében jelentős részt vállaltak a társaság tagjai. A hiánypótló néprajzi munka külön fejezetben mutatta be a népi gyógyászat vajdasági hagyományait. (Balla 2002.).

A szabadkai Létünk című folyóirat tematikus számai között találtuk a 2003-ban „Szemmel verés” témájában megtartott zentai konferencia anyagát is, ahol a helyi, vagyis a Vajdaságra vonatkozó adatok és beszámolók is napvilágot láttak (Balla F. 2003., Palatinus A. 2003.; Radulovački, Lj. 2003.; Szőke A. 2003.; Stantić A. 2003.). Ezek az említett atlasz adataira támaszkodva, az adatokat később gyűjtött saját adatokkal kiegészítve, máskor azok

¹⁷ Beszédes Valéria, a csecsemőgondozással kapcsolatos hagyományokban, az összegyűjtött adatok alapján az alábbiak szerint rendszerezi az anyagot: A gyermek születése – a gyermekágy, a bába, a váltott gyerek, a szemmel verés; Egyszerű mágikus cselekedetek; A mágikus mosdatás – a vízmérés, a ráolvasás, a mágikus fürdetés.

¹⁸ Az 1990-es években a zentai városi múzeum adott helyet a Kiss Lajos Néprajzi Társaság rendezvényeinek. Az ugyancsak itt zajló nemzetközi tanácskozások jó alkalmat szolgáltattak a kutatóknak az eszmecsere, valamint az amatőr gyűjtők képzésére. Az itt elhangzott előadások jelentős része a Létünk című folyóiratban jelentek meg.

¹⁹ Papp Á. et al. 2002. Az 1998-2001 között gyűjtött néprajzi adatok 41 kutatópontról származnak. A kérdőívek többek között a népi gyógyászat hagyományaival kapcsolatos kérdéseket is tartalmaztak. A becslést értékek alapján, településenként mintegy százötven adat áll rendelkezésre, amelyek között több egybefüggő szövegszerű lejegyzés.

helyi változatait megtalálva ismertették a bemutatásra szánt jelenségek körét. A tanulmányok másik nagy csoportját azok az írások alkották, amelyek a Vajdasági Magyarok Néprajzi Atlasza adatai alapján, illetve ennek segítségével készültek (Papp Á. 2004.; Silling L. 2007.; Silling L. 2008.) A Szegedi Egyetem Néprajz Tanszékének tanárai és hallgatói is folytattak kutatásokat a területen, de a népi gyógyászat vizsgálata mindeddig kimaradt az évtizedes terepmunka témáinak a sorából. (Juhász A. 2005. Simon A. 2005.).

A vajdasági szerb népi gyógyászat kutatása 1945 után

A második világháborút követő időszakban a hiedelem-kutatás, és ezzel együtt a népi orvosló hagyományok gyűjtése is háttérbe szorult. Ebből az időszakból származó forrásokként kezelhetjük az orvosok (orvostörténészek) által lejegyezett történeteket és visszaemlékezéseket, amelyekből a népi gyógyító gyakorlat jól nyomon követhető. Meg kell azonban jegyeznünk, hogy az orvosló hagyományokat tartalmazó feljegyzések száma meglepően alacsony. Nikola Pantelić orvos a gyógyító specialisták gyakorlatát és kultúrtörténeti beágyazottságát a borbélyok példáján keresztül mutatja be. A szerb forrásokban, a 19. századra vonatkozó leírások jelentős mértékben megegyeznek²⁰ a vajdasági magyar népi gyógyászatban mintegy száz évvel később folytatott gyűjtések anyagának bizonyos elemeivel. (Pantelić. N. 1954). Magyarázható ez azzal, hogy azonos élethelyzetekben a tapasztalati tudás azonos megoldásokat eredményez, de ugyanakkor nem lehet figyelmen kívül hagyni az interetnikus kölcsönhatásokat sem.

A Vajdaságban, az 1970-es években a Jugoszláv Orvostörténeti Társaság Vajdasági Osztályának a vajdasági városokban megszervezett éves vándorgyűlései szolgáltattak keretet az orvostörténeti kutatások – és nem a népi orvoslás – népszerűsítésére és eredményeinek a bemutatására. Ezeken a tanácskozásokon elsősorban a levéltári adatokra alapozott összegzések bemutatására került sor, de akadtak olyan beszámolók is, amelyek terepmunkák adatait dolgozták fel. (Drndarski B. 1975.32.)²¹

A kéziratos receptkönyvek, az ún. *lekaruša* fontos forrásai a szerbiai és a szerb népi gyógyászat kutatásának. Egyik ilyen, a nyelvezete és egyéb sajátosságai alapján 1770 és 1815 közötti időre datálható kéziratos receptkönyv anyagát dolgozta fel Kolarović és Mikić 1973-ban. (Kolarović, L. – Mikić, P. 1973). Az újvidéki Matica Srpska Könyvtárában őrzött kéziratos kötet összesen 361, valószínű 18. század végi, vagy 19. század eleji gyógymódot tartalmaz, amelyek túlnyomó többsége a tüdő különféle megbetegedésire vonatkoznak (összesen harminc recept). (Kolarović. N. 1975.302.) A különböző szerb településeken végzett terepmunkák, az ott gyűjtött adatok feldolgozása és publikálása újabb anyaggal szolgált a szerb népi orvosló hagyományok kutatói számára. (Mitrović V. 1975; Jovin S. 1974.)

Jovan Tucakov az 1970-es években kutatta a Sajkás-vidék népi gyógyító szokásait. Meg kell jegyeznünk, hogy bizonyos esetekben az orvosló tudás, a népi növényismeret a közösség túlélési technikáit is jelentette. Tucakov az 1960-1970-es években olyan személyek visszaemlékezéseit rögzítette, akik az első világháború idején a kötelező katonai sorozást oly módon kerültk el, hogy mérgező növényeket fogyasztottak. A gyakorlat a második világháború idején is megismétlődött, jóllehet kisebb mértékben. Ennek során mesterségesen idézték elő a

²⁰ A megállapítás az eszközkészletre és a borbélyok által végzett gyógymódokra vonatkozik. A szerző a Szerb Fejedelemség korabeli közegészségügyi állapotairól lesújtóan nyilatkozik. Abban az időben a borbélyok végezték a kisebb beavatkozásokat, így a köpölyözést és az érvágást is.

²¹ A levéltári adatok alapján a 19. század eleji egészségügyi állapotokra jellemző, hogy pl. Pancsován - de más településeken is - orvos nem lévén, az idősebb asszonyok és özvegyek foglalkoztak gyógyítással, több-kevesebb sikerrel. A levéltári feljegyzések szerint Pancsován Kuzman özvegye cinóber füstjével kísérlete meg Popović Sima podagráját gyógyítani, amibe a beteg belehalt.

trachoma, a szívbaj, a bénaság, esetleg más betegségek tüneteit azért, hogy a munkaszolgálatot vagy kényszersorozást elkerüljék. A szimulánsok által használt konkoly magjának kenetével a trachoma tüneteit tudták előidézni csakúgy, mint a ricinus magjával, amit a kéz és a láb bőrébe dörögölve sebek, tályogok keletkeztek. (Tucakov J. 1973. 28-30).

Összegzés

A népi gyógyászat kutatásának kezdetét a jelenlegi Vajdaság esetében (az 1881 és 1910 közötti idősakra illő megnevezés) az egyéni kezdeményezések (Kálmány Lajos és Bellosits Bálint), valamint a közvetett kutatások jellemezték. Ezt az időszakot négy évtizedes passzivitás követte, majd a fokozatos, az egyes kutatók lelkiismeretére épülő szervezett gyűjtés. Ezeknek a terepmunkáknak az adatai között bukkant fel – járulékos anyagként – a népi gyógyászat témakörébe sorolható feljegyzés.

A második világháborút követő időszakban szembetűnően megváltozott a helyzet a néprajzi kutatásokat illetően. A kedvező változásokat a Hungarológiai Intézet megalakulása (1969), és az anyaországi ösztönzésre itt beinduló munka eredményezte. A másik fontos esemény, amely lendületet adott a néprajzi gyűjtőmunkáknak, a Vajdasági Magyarok Néprajzi Atlaszának előkészítő munkálatai (1998-2002). A terepmunkák során a kutatók a második világháború utáni időszak néprajzi jelenségeire keresték a választ. A kutatómunka eredményeként a témakörben immár kérdőíves módszerrel gyűjtött, összehasonlításra is alkalmas anyagot kaptunk. A gyűjtött folklóranyag közül a népi orvoslás körébe tartozó adatok is előkerültek. A vajdasági néprajzkutatás időszerűsége vitathatatlan, a területi egyenetlenségek, az ún. „fehér foltok” megszüntetése pedig elengedhetetlen feladat.

Fontos lenne a regionális kutatásokat, pontosabban a kistájakat (pl. Nyugat-Bácska, Tisza mente), de akár hagyományosnak tekintett néprajzi tájegységeket is újból a kutatás tárgyává tenni. Kálmány Lajos gyűjtése után százharminc esztendővel „a szegedi kirajzás” újrá-vizsgálata is célszerű lenne. Az 1970–1990-es évek kutatásaira jellemző, hogy azok zömében egy-egy adott településen belül folytak, ezek: Gombos, Doroszló, Bezdán, Zenta, illetve a délbánáti Ürményháza..

A szerb néprajzosok által végzett kutatásokkal történő összevetés a téma más szempontú megközelítését követeli, mivel orvostörténeti szempontból vizsgálják a népi orvoslás jelenségeit és a még élő hagyományokat. A gyakorlat azt mutatja, hogy ez is járható út, és időszerű lenne a kérdéskör összehasonlító vizsgálata! A korábbi, több szakembert megmozgató kutatásokra visszatekintve, és annak tapasztalataiból kiindulva ezt a munkát kizárólag intézményi keretek között lehetne megfelelő színvonalon elvégezni. Bízunk benne, hogy előbb vagy utóbb szervezett keretek között folytatódhat a magyar néprajzi kutatás, magyar kutatókkal, itt, a Vajdaságban. A jelenleg egyéni felbuzdulásból történő, nem adott keretek között folyó kutatások sajátosan fogalmazva: a vizesborogatás hasznával egyenértékűek, és legfeljebb tüneti kezelésre alkalmasak.

Adattár

1. jelzet

- Mindönrű jó: Jámbor embör, gonosz asszony, gyékény ágy, kű párna, Jézus mondása jusson eszödbe! (Egyházas-Kér.) Ó, jén édös Jézusom szent száddal lehölj rá! (Ezt 3-szor ismétli s ugyanannyiszor a fájdalomra lehel.) Elindult kis Jézus, elötaná' égy' zsidó aszszonyt, ágyat vetött néki: gyékény ágyat, kű párnát. Jézus a kű párnán nem nyukhatott, ezön a nyavala sé' nyukhasson, se" pedig ez né marathasson, ez a Jézus szava. (Egyházas-Kér) (Kálmány L. 1891a.35-36)

- Támadásrul való. (Jobb kezének a nevetlen ujjával keresztezgeti a támadást s mondja :) Krisztusnak gyekén ágya, Kű párnája, Tüskös lepedője, Sajtalan kásája, Jézus mondása:

Mújon el a támadása! (Három röggel napfő'-kötte előtt köl' émondani, akkő émúlik.) (Monostor) (Kálmány L. 1891a. 36-37)

- A nevetlen ujjával keresztezi a támadást s mondja: Atya isten gyógyid mög, Fijú isten mulazd el, Szentlélek úr isten oszlassd el! (Egyházaskér) (Kálmány L. 1891a. 37.)

2. jelzet

- Pokolvarrul való. (Négyszegletesre vagdal 9 kenyér darabot, nevetlen ujjával keresztet vet a pokolvarra s mondja:) Mikó az Úr-Isten ezön a földön járt, Tanált jámbor gazdát, Haragos gazdaszszont, Gyekén ponyvát, fajtalan kását. Ez a nyavaja ennek a lánnak úgy né árthasson a testyin, mint Krisztus Urunk nem marathatott a kü ágyon. (Ezután 9 Urangyalát mond el, de csak az „íme az Úr szolgáló leányaiig, ezt már nem mondja. Ezalatt kenyérrel kerekíti a pokolvart és pedig minden Úrangyala alatt másik darabbal; végre keresztet vet a betegre.) (Majdán) (Kálmány L. 1891b. 69)

- Sülyről való. Gyekén ágy, kü párna, Haragos asszony, Engödelmes embör, Sü' 77-féle sü', Úgy etisztújjatok, Mind ennek előtte vőt! Szentök. szent anygyalok Úgy étisztújjatok: Mind ennek előtte vőt! (Egy lélegzet alatt mondja el s jobbával a beteg ábrázatját simogatja.) (Egyházas-Kér) (Kálmány L. 1891b.69)

- Sü, Benne sü', 77-féle sü' Atyajisten mulaszszon, Fijújisten mindön Mindön tetemibe né hagygyon! (Jobbjával simogatja a süht.) (Egyházas-Kér) (Kálmány L. 1891b. 69.)

- Árpárul való. (A kinek árpa nyöl a szemében, 3 reggel jobb keze nevetlen ujjával keresztet vessen felette s a következőt mondja el 3-szor:) Atya isten mökteremtötte, Fijú isten möksémmisítötte, Szentlélek úr isten mök-szentölte. Oszlassa el az Atya isten! Oszlassa el a Fijú isten! Oszlassa el a tejjes Szentháromság isten! (Majdán) (Kálmány L. 1891b.70)

- Mikor elmönt a Jézus a jeruzsálömi kertbe, mökcsapta a száraz szöllő ág a szömit; előtaná'ta a Boldokságos szüz Anyánk: ó', szerelmes szent Fijam, mi lelte a té szentségös szent szömodet? Mökcsapta a száraz szöllő ág. Ó\ szerelmes szent Fijam, tudok én arrul, elmék a jeruzsálömi kertbe, szakajtok 3 virágot: a pirossat vérrül, a sárgát termésrül, a fehérét hájogrul. Mikor én eszt a három virágot lészákaj-tom, a té szencségös szömodrül a hájogot lehasítom. — (Egyházas-Kér) (Kálmány L. 1891b.71.)

- (A ficzemödésre teszi a kezét s mondja:) Elindult a kis Jézus Ő szamarán. Szamar hátán, Kűszikla hígygyán. Mögüczemödik szamarának lába, oda mén a ficzemáper, ráolvas, Szent szájjával fűvogatytya, Szent kézzel tapogatytya. Uhön! Csont csonthó', Hús húshó', Vér vérhön, Azután pediglen ojan víg lögyön, mint vőt! (Egyházas-Kér) (Kálmány L. 1891b. 71)

- Mikor elmönt a Jézus az ü kűnynyára, kűhejjire, kűsziklártól kűhegyekre, az Aspiom hígygyára, lova lába mögüczemödvén, ára mén a Ficze Márton, szollá, mondd a Krisztus Jézus: Bizony, bizony, bizony — monda Ficze Márton — lovam lába mögüczemödvén, olvass rá, lehöjj rá! In hejre, csont hjre! Edös Jézusom töd' hejre! (Egyházas-Kér)(Kálmány L. 1891b.71.)

- Nyilamlásrul való. (Egy lélegzet alatt mondandó el a jobbát a nyilamlásra téve:) Oh, édös Jézusom, mikor elindultál Jeruzsáljomba, Lovad lába mög-marulván, Szent keze'del tapogtván (tapogatja), Tapogazs' mög ezön lánynak fejit, mejjit, hasát, hátát, Mindön termő tagját! (Egyházas-Kér) (Kálmány L. 1891b. 72.)

3. jelzet

-Mellfájásra: Mikor Krisztus Írunk Szent Pétorré a földön járt, bemöntek egy szögén embörhön, szálast kértek. A gazda ajálta, hogy ad, de az aszszon ajálta is, nem is. Az aszszon gyeként teritött, és küvet tött a feje alá. Jézus azé szépen nyugodott, Szent Pétor is. Ezután écczaka elkeszdött (az asszonynak) a mejje fájni. Fökeltek korán, Jézus Pétorrel elmöntek. Mikó möntek éd darabon, aszonta Pétor: „Uram, teremtöm! gyógyícsd mög annak az aszszonnak a mejjit! látod, hogy az egész écczaka jajgatott!" Nem, Pétor ! hagy szenvedgygyön ! Mögén elmöntek éd darabon, aszongya Pétor : „Uram, teremtöm! gyógyícsd mög annak az

aszszonnak a mejjit! látod, hogy az egész écczaka jajgatott". Akkor aszonta Jézus: „Pétör, eregy vissza ! Mongyad néki: „Engedelmes gazda, engedetlen gazdaszszon. Gyékénágy, küpárna isten monta szó." Azonnal möktért a fájdalom. A ki eszt háromszor elmongya, mög 3 Miatyánkat, inog 3 Üdvözetöt, annak möggyógyul a mejje. (Egyházaskér.) (Kálmány L. 1918.106)

4. jelzet

-A ki karácsony-estén vacsora alatt könyökét az asztalra teszi, annak könyökén a jövő évben kelés támad (Szabadka).

-A karácsony-esti morzsát elteszik, hogy általa a hideglelésben szenvedő embereket gyógyítsák (Szabadka).” (Bellosits B. 1896. 183)

-*Virágvasárnap*. E napon szentelt barkából esznek egy-két szemet, hogy betegek ne legyenek (Bezdán). (Bellosits B. 1896. 185)

-*Apró-szentek napja*. Ha e napon esik az eső, akkor a gyermekek himlősek lesznek (Szabadka). (Bellosits B. 1896. 186.)

5. jelzet

-A sokaczok azt hiszik, hogy vannak emberek, kiket az ördög megszáll, vagy a boszorkányok szopnak. Hogy tehát ezt megakadályozzák, mikor a kis gyermek megszületik, elhívják a *vrácsárát* (kuruzsló), hogy nézze meg, vájjon megszállotta-e az ördög. Az kezébe veszi a gyermeket és valami varázsmondókat motyog. Ha a gyermeket az ördög által megszállottnak találja, akkor tüzet rakat és minthogy minden háznál van szentelt víz, megszenteli a tüzet. Mikor ezt így mind megcsinálta, akkor kezébe veszi a kis mezítelen gyermeket és a tűz fölé tartja. Ha a gyermek sír, akkor megy ki belőle az ördög. A vrácsára, miután már elégnek találta a füstölést, átadja a gyermeket szülőinek. (Bellosits B. 1904a. 216.)

-A sokacz asszony kezén vagy lábán (bokáján) egy czérnakarika van. Ha köszvényes az ember, mikor a felesége gyermekágyban fekszik, azt a lepedőt, melyet föléje terítenek (hogy a boszorkány el ne lopja a gyermeket), vegye le és egy czérnaszálat vegyen ki belőle, kösse körül vele a bokáját vagy karját s meggyógyul. (Bellosits. B. 1904a. 216)

-Ha valakinek a feje fáj, egy pohárba szentelt vizet öntenek és abba három darab szenet dobnak. Ha a szén alámerül, szemmel verték meg. (Bellosits. B. 1904a. 217.)

6. jelzet

-A kígyó levedlett bőrét a kalap karimájára kell tenni: nem fáj az ember feje (Orlovát, Pancsova). (Bellosits B. 1904b. 275)

-A kit szemmel megvernek, annak a feje fáj, szédül és testileg teljesen kifáradt. A beteg friss vízzel telt poharat vesz elő és üszköt dob belé. Ha a parázs lemerül, szemmel verték meg, ha a víz felszínén marad, más baja van. Az előbbeni esetben ki kell inni a vizet s akkor meggyógyul.

-A szemmel-verés egy másik gyógyítási módja, hogy kilencz különböző erdei fa belét összegyűjtik, vízbe teszik és a beteggel másnap napfelkelte előtt éhgyomorra megitatják” (Temes-vm. déli r.). (Bellosits B. 1904b. 275)

-Ha a gyermeket megverik szemmel, tüzes szénre öntött vizet kell innia s vele meg kell homlokát mosni. Ha köhög, vasalóvasat izzasz-tanak, eczetet öntenek reá, a gyermek föléje hajol s lepedővel leterítik. Erő-sebb köhögés csak forró számarjtejtől múlik el (Temes déli r.).

-Ha valakinek folyton izzad a keze, varangyot tartson markában, míg meg nem döglik. Az izzadás elmúlik. (Bellosits 1904b. 277)

-Gyomorfájás ellen a következőképen cselekesznek. A kenyérnek a felső héját kereken levágják s reá két szál vékony gyertyácskát akként erősítenek meg, hogy négy helyen lehessen

meggyújtani. A kenyérhéjat a gyertyács-kákkal együtt a hasra teszik s egy nyílásánál megnedvesített agyagfazékkal leborítják. A fazék levegője elégvén, a gyertyák elalusznak s a has felhúzódik bele. Ezt több napon át gyakorolják éhgyomorral. A beteg utána jól beköti derekát és betakarószik úgy, hogy megizzadjon. Az egész eljárást fazékrakásnak nevezik (Temes déli r.). (Bellosits 1904b. 276)

-Ha a gyermek éjjel nem bír aludni, a szomszéd házon függő koszorút (melyet szent Iván napján kora reggel szegeznek ki) alkonyatkor észrevétlenül el kell lopni s a bölcsőbe a gyermek feje alá tenni (Temes déli r.). (Bellosits B. 1904b. 277.)

-Ha a gyermek sokat sír, azt mondják, szegek vannak a gyomrában. Ekkor az anya üres katlan alá tüzet rak s a gyermeket a katlanba helyezi s azután háromszor megkerüli a házat s a hozzátartozó földeket. — A gyermekek sírása megszűnik, ha valamely régi omladéknak egy lyukán háromszor keresztül bujtatják. — Ha a kis gyermeket a hideg leli, anyja keddi napon tojást vesz magához s azzal a varázslóhoz megy (bajati). Ott, míg a „baba” varázsol, láthatatlanul leteszi a tojást és a gyermekkel eltávozik. A betegség ott marad a tojással együtt.

-Ha a gyermeknek a feje fáj és sokat sír, azt mondják, molyok vannak a fejében. Ekkor a porból egy százlábút fognak s azt beleeresztik a gyermek orrába. Azt hiszik, hogy a százlábú belemegy az agyba, ott megöli a molyt és magától kijő (Temes déli r.). (Bellosits B. 1904b.278)

-Ha valaki árpától akar megszabadulni, hunyorítson azzal a szemével háromszor a papra, vagy olyan deszkakerítésen, melyen lyuk van, háromszor nézzen át, minden átpillantás után köpjön át a lyukon s mondja: „Vagy én tőled, vagy te tőlem”. — Elmúlik, ha a kisujj körmével háromszor megkeresztezik s utána egy tört kancsó felső részén át háromszor a napba néznek. — Használ, ha a szemet egy rozsdás krajczárral megkeresztezik s azután a krajczárt észrevétlenül a szomszéd kútjának kávjára teszik. — Ha a marha trágyájából egy árpaszemet szednek ki s azzal a szemet háromszor gyengén megszurkálják s azután az árpaszemet a kútba dobják, hasonlóképen elvesz (Temes déli r.). (Bellosits B. 1904b. 277.)

-Ha valaki pállott szájú, fogja a macska farkát és háromszor húzza keresztül a száján.

- Ha valaki a szerbek vagy oláhok közül nem böjtöl szerdán és pénteken, azt hiszik, kiütéses lesz az arcza. (Bellosits B. 1904b.277.)

-Minden földi bajt láthatatlan lényeknek tulajdonítanak. Különösen a szerb asszonyok hisznek láthatatlan személyekben, a kik az ember sorsát intézik. Ilyenek a „*Vila*” (erdei jó tündér), a „*milosztive*”-k stb. Mind asszonyi személyek. Ha a gyermek sokat sír, azt mondják a szülők, hogy nem az övék, hanem a „*müosztivek*” (gonoszok, banyák) cserélték ki. Ezt a gyermeket azért „*podmecse*”-nek (kicserélt, alátett) hívják. Ha az anya vissza akarja kapni saját gyermekét, befüti a kenyérsütő kemenczét, a gyermeket lapátra teszi és a kemenczébe dugja a következő szavak kíséretében : „Itt adom a ti gyermekieket, adjátok vissza az enyimet”. (Bellosits. B. 1904c 316.)

7. jelzet

-Ha valaki sebhelyét három szombaton egymásután ugyanazon szalonnabőrrel megkeni, miközben e szavakat mondja háromszor: Samstag allen Juden ihren Schabestag ‚schmier’ ich meine Wunde mit Speckschwart’. Helf Gott Vater, Gott Sohn und Gott Heiliger Geist (Apatin), a sebhely begyógyul.

-Ha valakinek láza van, kimennek a temetőbe s kilencz sírról hoznak földet, kis zacskóba kötik, összekeverik és nyakába akasztják. Azután imádkoznak kilencz napig, még pedig első napon kilencz Miatyánkot, másodikon nyolczat és így tovább. A kilencedik nap multával a földet ismét visszaviszik a sírokra (Apatin).

-Ha valakinek sárgaláza van, elmegy a sekrestyébe, letérdel a misezsámolyra és elimádkozik három Hiszekegyet és hat Miatyánkot. Azután felkel, kezébe veszi a kelyhet és belenézve

háromszor körüljárja az oltárt. Utána megint elimádkozik egy Hiszekegyet és egy Miatyánkot. Ha ezt is elvégezte, elmegy a piacra, vesz alkudozás nélkül egy söprűt és vele háromszor kisöpri a sekrestyét folyton imádkozva (Apatin). (Bellosits B. 1899b 392-395.)

8. jelzet

- A betegséget igyekeznek megelőzni. Babonás hittal meghenteregnek a földön első mennydörgéskor, az első hóban, hogy ne legyenek betegek. Ha elérte őket a baj, a gazdag Bácskában sem nagyon hívják az orvost, csak a legvégső esetben, mert drágálják... (Bellosits B. 1909. 337)
- Ha valaki mezítelen lábbal megy az utcán, megvágja valamivel s ezért megdagad: a miben megsértette, azt ellensége tette lába alá. A nép azt mondja, rontásba hágott. (Bezdán.)
- A ki korán reggel sír, bal lábbal kelt.
- Ha holttem van valakinek a kezén, menjen a temetőbe s egy csonttal nyomkodja meg, el fog múlni (Szabadka.)
- Ha valakinek körme fölött megszálkásodik a bőre, háromszor kotorja el a frissen elvett fazék helyéről a hamut. Magyarkanizsán még megvan emléke annak az ismeretes felfogásnak, hogy hajdan az ember egész testét köröm fedte. Ádám vétkezése után szorítkozik az ujjvégre.
- A kinek a tenyerén végig ér az ér, az rövidesen meghal.
- Kinek a szeme fáj, ezüst függőt hordjon.
- A kinek földig ér a haja, az Istennel beszélt. (Bellosits B. 1909. 345.)
- Ha a gyermeket a váltóláz látogatja, éjfélkor az anyja a kémény alá viszi és a következőket mondja: "Alsó, felső szomszédasszony, - Az én gyermekemet - A gyujtvány-hideg leli!" - Ha háromszor megismétli, a láz elmúlik. (Topolya.)
- A szemölcs elmúlik az újjáról, ha, mikor a disznók moslékot esznek, kezét belemártja a vályúba és keresztet vetvén, mondja: "Atyának, Fiúnak, Szentlélek Istennek nevében!"
- Ha valakinek tyúkszem van az újján, újhóldkor kimegy a felkelő csillag elé s kezébe fogván a tyúkszemet, folyton a holdra nézve mondja el háromszor: "Újhóld, új király!" - Nekem van egy támadásom, - Akkora mint egy tál, - Legyen akkora, mint egy mák!"
- Ráolvasással gyógyítják a gombosiak a "pokó-varrt".
- Egy lóraolvasásuk így szól: "Sárkerék, vadlóher, maradhatsz te ettől; - Nagy szelindek-kutyák majd jól laknak ebből". (Bellosits B. 1909.345.)

A népi gyógyászat kutatásának vajdasági helyszínei és kutatói

Település, vármegye	1945-ig	1945 után	Vajdasági Magyarok Néprajzi Atlasza
Apatin (Bács-Bodrog vm)	Bellosits B.		
Bácsféketehegy (Bács-Bodrog vm)			+
Bácsgyulafalva – Telecska (Bács-Bodrog vm)			+
Bácskertes (Bács-Bodrog vm)		Silling L.	+
Bajmok (Bács-Bodrog vm)			+
Bajsa (Bács-Bodrog vm)			+
Bánátmonostor (Torontál vm)	Kálmány L.		
Becse (Bács-Bodrog vm)			+
Bezdán (Bács-Bodrog vm)	Bellosits B.	Bosnyák S. Balla F.	+
Bóka (Torontál vm)			+

Csantavér (Bács-Bodrog vm)			+
Csóka (Torontál vm)		Ferenczi I. Gyura J.	+
Doroszló (Bács-Bodrog vm)		Kovács E.	+
Egyházaskér (Torontál vm)	Kálmány L.	Ferenczi I.	
Fejértelep (Temes vm)			+
Feketető (Torontál vm)		Ferenczi I.	+
Felsőhegy (Bács-Bodrog vm)		Gyura J.	+
Gombos (Bács-Bodrog vm)	Bellosits B.	G. Czimmer A. Jung K.	+
Hertelendyfalva (Torontál vm)			+
Hódegyháza (Torontál vm)		Ferenczi I.	
Kikinda (Torontál vm)		Ferenczi I.	
Kishegyes (Bács-Bodrog vm)		Szőke A.	+
Kúla (Bács-Bodrog vm)			+
Ludas (Bács-Bodrog vm)		Beszédes V.	+
Magyarcsernye (Torontál vm)			+
Magyarittabé (Torontál vm)			+
Magyarkanizsa (Bács-Bodrog vm)	Bellosits B.		
Majdán (Torontál vm)	Kálmány L.		+
Maradék (v. Szerém vm)			+
Martonos (Bács-Bodrog vm)			+
Mohol (Bács-Bodrog vm)		Gyura J.	+
Muzslya (Torontál vm)		Palatinus A.	+
Oromhegyes (Bács-Bodrog vm)		Gyura J.	
Oroszlámos (Torontál vm)		Gyura J.	
Őrszállás (Bács-Bodrog vm)			+
Pacsér (Bács-Bodrog vm)			+
Padé (Torontál vm)		Ferenczi I.	+
Pancsova (Torontál vm)	Bellosits B.		
Péterréve (Bács-Bodrog vm)			+
Piros (Bács-Bodrog vm)			+
Szabadka (Bács-Bodrog vm)	Bellosits B.		
Szaján (Torontál vm)	Kálmány L.	Ferenczi I.	+
Székelykeve (Temes vm)			+
Szentmihály (Torontál vm)			+
Szenttamás (Bács-Bodrog vm)			+
Temerin (Bács-Bodrog vm)			+
Tóba (Torontál vm)			+
Topolya (Bács-Bodrog vm)	Bellosits B.		+
Törökbecse (Torontál vm)	Kálmány L.		
Torontáltorda (Torontál vm)			+
Torontálvásárhely (Torontál vm)			+
Udvarszállás (Temes vm)			+
Ürményháza (Torontál vm)		Tóth F. Rajslí I.	
Zenta (Bács-Bodrog vm)		Gyura J.	

Felhasznált irodalom

Balla Ferenc

2002 Népi gyógyászat. In: Papp – Raffai – Terbócs (szerk.) Vajdasági Magyarok Néprajzi Atlasza. www.klntetno.org

2003 Adatok a szemverés hiedelméhez Bezdánban. Létünk XXXIII.1-2. 147-150.

Balla Ferenc – Hegedűs Antal

1990 Az egészség szolgálatában. Forum Kiskönyvtár. Újvidék.

Bellosits Bálint

1896 Ünnepek Babonái Ethn. VII. 182-186.

1899a Délvidéki magyar babonák. Ethn. X. Évf. 304-312.

1899b Délvidéki német babonák és szokások. Ethn. X. évf. 392-395.

1904a Baranya megyei Sokacz Babonák. Ethn. XV. 216-218.

1904b Adalékok hazai szerbjeink néphitéhez I. Ethn XV. 275-278.

1904c Adalékok hazai szerbjeink néphitéhez II. Ethn XV. 316-318.

1909 Bács-Bodrog vármegye népe. Magyarok. In: Borovszky S. (szerk.): Magyarország vármegyéi és városai. 322-345.

Beszédes Valéria

1996 Mágikus cselekedetek a csecsemő védelmében. Létünk XXVI.. 3/4. 174-181.

Bóna Júlia

1983 A jugoszláviai magyar néprajzi gyűjtő- és kutatómunka 1949-től 1953-ig. In: Jung K. (szerk.) Jugoszláviai magyar folklór (Értekezések, monográfiák 3.) 9-14.

Borovszky Samu (szerk.)

1909 Magyarország vármegyéi és városai. Bács-Bodrog vármegye I-II. Budapest

Bosnyák Sándor

Adalékok Bezdán néphitéhez. In: Jung K. (szerk.) Jugoszláviai magyar folklór (Értekezések, monográfiák 3.) 217-235.

1987 Bezdán néphite a Bosnyák nemzetség emlékeiben. 1 rész. *Adatok az alföldi magyarság néphitéhez, II. Cumania* 10.485-512.

Drndarski, Bora

1975 Zdravstvene prilike u Pančevu s posebnim osvrtom na prvu polovinu XIX veka. In: Zbornik radova VI naučnog sastanka Naučnog sastanka. Naučno društvo za istoriju za istoriju zdravstvene kulture Jugoslavije. 23-60.

Đorđević, Vladan

1872 Narodna medicina u Srba. Srpski letopis. Knjiga 114. U Novom Sadu. Matica Srpska. 1-77.

Famler Gusztáv

1909 Bács-Bodrog vármegye népe. Németek. In: Borovszky Samu (szerk.): Magyarország vármegyéi és városai. 355-367.

Ferenczi Imre

1973-4 Népi gyógymódok a bánsági magyarok körében. In: Néprajz és Nyelvtudomány XVII-XVIII. Szeged. 282-297.

1974 A táltos és a garabonciás képze a jugoszláviai magyaroknál. Ethn. 262-275.

Greszné Czimmer Anna

1951 Babonák, ráolvasások. Adatok Gombos néprajzához. Híd. 725-732.

Gyura Julianna

1983a Százötven babona Zenta-Újfaluból. In: Jung K. (szerk.) Jugoszláviai magyar folklór (Értekezések, monográfiák 3.) 244-255.

1983b Száztizenegy babona Zentáról és környékéről. In: Jung K. (szerk.) Jugoszláviai magyar folklór (Értekezések, monográfiák 3.) 266-275.

1980 Új hold, új király. Híd. 222-242.

Jovin, Slavko

1974 Epidemija kolere u Novom Sadu 1873. godine. . In: Zbornik radova V naučnog sastanka Naučnog sastanka. Naučno društvo za istoriju za istoriju zdravstvene kulture Jugoslavije. 115-122.

Juhász Antal

2005 A Szegedi Tudományegyetem Néprajzi Tanszékének észak-bánsági kutatásai. Létünk XXXV. 1. 48-54.

Jung Károly

1978 Az emberélet fordulói. Gombosi népszokások. Újvidék.

1986 A „Máriaülte gaz” eredetmagyarázó mondatípus elterjedésének kérdéséhez. Létünk XVI. 1. sz. 51-62.

1988 A rosseb démona. Adatok egy valószínűsíthető betegségdémon-típus vizsgálatának kérdéséhez. Létünk. XVIII. 2. sz. 284-289.

1994 Őrszerek könyve. Szent levelek, golyó ellen védő imádságok, amulettek a magyar néphagyományban. Forum. Újvidék.

2004 Jung Károly folklorisztikai munkássága 1972-2004. Néprajzi Látóhatár. XIII. évf. 23-43.

Jung Károly (szerk.)

1983 Jugoszláviai magyar folklór. Értekezések, monográfiák 3. A Magyar Nyelv, Irodalom és Hungarológiai Kutatások Intézete. Újvidék.

Kálmány Lajos

1881-1891 Szeged népe. I-III. Arad-Szeged

1891a Ráolvasók Ethn. II. 35-37.

1891b Ráolvasók 2. Ethn II. 69-73.

1918 Rontóige és reáolvasás. Ethn XXIX. 105-106.

Kolarović, Luka

1975 Narodni lekovi za tuberkulozu pluća i grudne bolesti prema lekaruši iz Biblioteke Matice Srpske. . In: Zbornik radova VI naučnog sastanka Naučnog sastanka. Naučno društvo za istoriju za istoriju zdravstvene kulture Jugoslavije. 299-303.

Kolarović, Luka – Mikić, Petar

1973 Lekarusha iz Biblioteke Matice Srpske. In: Zbornik radova IV naučnog sastanka Naučnog sastanka. Naučno društvo za istoriju za istoriju zdravstvene kulture Jugoslavije. 203 – 210.

Kordunaš, Manojlo

1932 Narodne praznoverice iz Deronja u Bačkoj. Glasnik etnografskog muzeja VII. Beograd. 82-90.

Kósa László

1972 Magyar néprajzi kutatások Jugoszláviában. HITK (Hungarológiai Intézet Tudományos Közleményei), IV. 11/12: 5-23

Kovács Endre

1982 Doroszló hiedelemvilága. Forum. Újvidék.

Kulcsár Péterné

1971 Bellosits Bálint levelei Herrmann Antalhoz. Móra Ferenc Múzeum Évkönyve. 1971/1. 175-182.

Mitrović, Vladimir

1974 Berberi lekari, hirurzi i stomatolozi u srednjem Banatu. In: Zbornik radova V naučnog sastanka Naučnog sastanka. Naučno društvo za istoriju za istoriju zdravstvene kulture Jugoslavije. 213-221.

1975 Narodna medicina u Zrenjaninu. In: Zbornik radova VI naučnog sastanka Naučnog sastanka. Naučno društvo za istoriju za istoriju zdravstvene kulture Jugoslavije. 305-315

Palatinus Aranka

2003 Szív szerette, szöm mögverte... Létünk XXXIII. 1-2. 135-140.

Pantelić, Nikola

1954 Prilog proučavanju berberskog zanata u Beogradu. Glasnik etnografskog muzeja VII. Beograd. 201-215.

Papp Árpád

2004 Rossz vér. Kiss Lajos Néprajzi Társaság könyvtára 1. Szabadka.

Papp Árpád – Raffai Judit – Terbócs Attila (szerk.)

2002 A Vajdasági Magyarok Néprajzi Atlasza. CD-ROM. Kiss Lajos Néprajzi Társaság. Szabadka.

Penavin Olga

1975 Népi gyógyászat Kórógyon. HITK VII. 23-24. 99-117.

Cs. Pócs Éva

1964 Zagyvarékas néphite. Néprajzi Közlemények IX.

Radulovački, Ljiljana

2003 A szemmel verés és a rossz szem hiedelme a Szerémségben. Létünk. XXXIII.1-2. 104-106.

Rajslí Ilona

2005 Élőnyelvi szövegmutatványok Ürményházáról. In: Létünk XXXV. 2. 136-146.

Silling Léda

2007 A kupuszinai csontrakó parasztember. Létünk. XXXVII.1.sz. 110-118

2008 A rozmarin nyugat-bácskai néprajzához. Létünk. XXXVIII. 2. sz. 100-109.

Simon András

2005 Az észak-bánsági magyarok hagyományos kultúrája a Szegedi Tudományegyetem Néprajzi Tanszéke terepmunkáinak tükrében. Létünk XXXV. 1. 26-37.

Stantić, Alojzije

2003 Igézés, szemmel verés a bácskai bunyevác horvátoknál. Létünk. XXXIII.1-2. 107-110.

Szőke Anna

2003 A szemmel verés hiedelmének magyar-szláv párhuzamai Kárpátalján és Vajdaságban. Létünk. XXXIII. 1. 96-99.

Tóth Ferenc

1975 A néphit és a népszokások rendszere Ürményházán a szerelemtől a kereszteleig. HITK VII. 23/24: 119-145.

Tucakov, Jovan

1973 Upotreba bilja jakog dejstva u Šajkaškoj. In: Zbornik radova IV. Naučnog sastanka Naučnog društva za istoriju zdravstvene kulture Jugoslavije. Sekcija SAP Vojvodine. 27-32.

Zámbó Illés

1982 Doroszló hiedelemvilága. Kovács Endre könyve. Magyar Szó. Művelődés rovat. 1982 március 2. 13.

60 éves az önálló gyógyszerészképzés Csehországban és Szlovákiában

60 years of the individual pharmacy education in the Czech and Slovak Republic

Dr. Ambrus Tünde PhD

Department of Applied Pharmacy, Faculty of Pharmacy

University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences Brno

tunde.ambrus@gmail.com, ambrust@vfu.cz

Initially submitted October 05. 2012; accepted for publication December 15, 2012

Abstract:

The article is paid to the history of the pharmacy education in the former Czechoslovakia. After establishment of Czechoslovakia, in years 1918–1938, the university education of pharmacists was realized by the Charles University in Prague. The individual Faculties of Pharmacy were established by government regulation in 1952 within the Masaryk University in Brno and Slovak University (today's Comenius University) in Bratislava. In 1960, after cancellation of the Faculty of Pharmacy in Brno, the Faculty in Bratislava became the only for the whole Czechoslovakia. Later, in 1969, the Faculty of Pharmacy of Charles University in Hradec Králové was created. In years 1977–1990, the study was realized in three fields, general, clinical and technological pharmacy. Today in the both republics are two pharmacy schools, in Hradec Králové and Brno, Czech Republic, and in Bratislava and Košice, Slovak Republic.

Kulcsszavak: gyógyszerészképzés, Gyógyszerésztudományi Kar, Csehország, Szlovákia

Key words: pharmacy education, Faculty of Pharmacy, Czech Republic, Slovak Republic

Csehszlovákia 1918-as kikiáltását követően az ország egész területén a gyógyszerészképzést a prágai székhelyű Károly Egyetem látta el mindkét – cseh és német – tanítási nyelvű tagozatán. A képzés kétéves ciklusokban valósult meg, előfeltétele 1920-tól az érettségi vizsgával végződő nyolcéves gimnázium elvégzése és két év gyógyszerertári gyakornoki idő letöltése, valamint az azt követő gyakornoki vizsga sikeres letétele volt.

A szakma képviselői számára már a két világháború közötti években egyértelművé vált, hogy a gyógyszerészeti tudományok és a gyakorlat gyors fejlődésével a kétéves egyetemi képzés nem képes lépést tartani. A korabeli szakmai-érdekvédelmi folyóiratok hasábjain ismételten jelenik meg a téma és több kezdeményezés, amelyek a gyógyszerészképzés reformját, fejlődési lehetőségeit ismertetik. Mindezt a gyógyszerészet és a gyógyszerertárok komplex reformjának keretén belül, oly módon, hogy szem előtt tartják a szakma és az egész társadalom érdekeit (Dvořáček 1921).

Több hozzászóló írásában jelenik meg annak a kérdése, hogy a gyógyszerertári gyakorlat megelőzze-e az egyetemi képzést, vagy annak szerves részévé váljon, ill. kövesse azt. A szerzők felsorakoztatják a probléma megoldására irányuló nevelési, szakmai és gazdasági érveket, ugyanakkor a jövőbeni gyógyszerészek szakmai kvalitása érdekében a pedagógiai szempontokat helyezik előtérbe, amelyek értelmében a gyakorlat az elméleti oktatást kell hogy kövesse (Vrtiš 1921; Bábík 1931).

Annak ellenére, hogy több alkalommal került terítékre az gyógyszerészek egyetemi képzésének négy évre történő meghosszabbítása, Csehszlovákia 1938-ban bekövetkezett felbomlásáig nem történt ezen a téren érdembeli változás (Kučerová 1983). Furcsa módon az önálló Szlovák Állam 1939-es létrejötte jelentett e téren bizonyos előrelépést. Mivel az újonnan megalakult állam területén lévő pozsonyi egyetem nem biztosította a gyógyszerészek oktatását, a Cseh-Morva Protektorátusban pedig bezárták a cseh nyelven oktató főiskolákat, a pozsonyi Szlovák Egyetemen (1919-től 1939-ig és 1954-től napjainkig Comenius Egyetem) már az 1939/1940-es tanévtől megkezdődött a szlovák nyelvű gyógyszerészképzés. Ez a gyorsan bevezetett képzési rendszer még kétéves volt, az elsőévesek a Bölcsészstudományi Kar, a másodévesek az Orvostudományi Kar hallgatói voltak. A következő, 1940/1941-es tanévtől kezdődően viszont, már az Orvostudományi Kar égisze alatt, beindult a hároméves képzés, amelyet egyéves gyógyszerertári gyakorlat előzött meg (Rusek, Kučerová 1967). Ez volt tehát az első lépés, amely az egyetemi képzés bővítéséhez vezetett.

1945-ben, a második világháború végeztével és Csehszlovákia határainak helyreállításával új helyzet adódott, amely megoldást követelt. Azok a hallgatók, akik a

háború miatt nem tudták elkezdni, vagy folytatni és befejezni tanulmányaikat a prágai egyetemen, újra beiratkozhattak a cseh nyelvű, kétéves képzésre. A Károly Egyetem befogadóképessége nem tette azonban lehetővé a nagy számú gyógyszerész-jelölt oktatását, így 1945-ben a morvaországi Brünnben (Brno), a Masaryk Egyetem Természettudományi Karán is megnyitotta kapuit a kétéves gyógyszerész-tanfolyam (Šaur 1945). Az ország egész területét tekintve 1945 és 1948 között így kétféle képzésforma létezett egymás mellett: míg Prágában és Brünnben kétéves volt a gyógyszerészek képzése, Pozsonyban három évig tartottak az egyetemi tanulmányok. Egyértelmű volt a képzés egységessé tételének szükségessége, és nem várható tovább a képzési idő meghosszabbítása sem.

1948. július 20-án szavazta meg a Csehszlovák Nemzetgyűlés a 190. számú, gyógyszerészképzésről szóló törvényt, amelynek értelmében a képzés időtartama négy évre emelkedett, a képzést pedig a prágai, brünni és pozsonyi egyetemek orvostudományi karai biztosították. Az oktatás ebben a formában azonnal, az 1948/1949-es tanévtől indult meg (Zákon č. 190/1948 Sb.). 1950-ben a 81. számú kormányrendelet megszüntette a gyógyszerészképzést a prágai Károly Egyetem Orvostudományi Karán (Vládní nařízení č. 81/1950 Sb.), ettől kezdve tehát Brünnben és Pozsonyban biztosították a képzést.

Hatvan évvel ezelőtt, az 1952. augusztus 19-én elfogadott 40. számú kormányrendelet értelmében, 1952. szeptember 1-i hatállyal jött létre a két önálló Gyógyszerésztudományi Kar a brünni Masaryk Egyetemen és a pozsonyi Szlovák Egyetemen (Vládní nařízení č. 40/1952 Sb.). Az intézmények fennállásának első éveit a tanulmányi program kidolgozása, a személyzeti állomány biztosítása, a karok intézeteinek (később tanszékeinek) létrehozása, azok szakmai és oktatási irányvonalának meghatározása jellemezte. A tanulmányaikat 1952/1953-ban megkezdő hallgatók képzése az iskolarendszer általános megváltozásának következtében ötévesre módosult, ami lehetővé tette a komplex természettudományos, klinikai és gyógyszerészeti ismeretek oktatását. A gyakorlati oktatás szoros együttműködésben zajlott a gyógyszerértékesítési hálózattal és az állami tulajdonú gyógyszeripari vállalatokkal. Brünnben 1960-ban megnyílt az Egyetemi Gyógyszertár, amelynek létrehozását már 1953-ban kezdték előkészíteni (Solich és mtsai 1966).

A brünni Gyógyszerésztudományi Kart 1960-ban, politikai döntés eredményeként, a 120. számú kormányrendelettel megszüntették (Vládní nařízení č. 120/1960 Sb.). A kar hallgatói és oktatóinak többsége Pozsonyban folytatta tanulmányait ill. munkáját. A pozsonyi intézmény ezzel az elkövetkező években, egészen 1969-ig, egyedülként biztosította a gyógyszerészek egyetemi képzését Csehszlovákiában. A képzett gyógyszerészek hiánya,

valamint az országban lezajlott politikai-társadalmi változások következtében, a cseh országrészben 1969-ben nyitottak meg egy újabb Gyógyszerésztudományi Kart, mégpedig a prágai Károly Egyetem kötelékében, kihelyezett karként Hradec Králové városában (Vládní nařízení č. 100/1969 Sb.).

A képzésben újabb jelentős változás a 20. század 70-es éveinek második felében következett be. Ebben az időben a gyógyszerészek mintegy háromnegyede a lakossági és intézeti gyógyszerellátás területén, tehát gyógyszertárakban dolgozott, egynegyede pedig a gyógyszerkutatás, -gyártás, -kereskedelem, -ellenőrzés és oktatás területén tevékenykedett. A gyógyszerészeti tudományok fejlődése, az új interdiszciplináris tudományágak kialakulása, valamint ezek gyakorlati alkalmazása, a korabeli reform alkotóinak elképzelése szerint, már az egyetemi képzésen belüli szakosodást igényelt. Az új képzési rend az 1976/1977-es tanévben lépett életbe, amelynek értelmében három különböző profilú képzés indult be a két csehszlovákiai gyógyszerészkaron: a 4 éves általános gyógyszerész és az 5 éves klinikai valamint technológus gyógyszerészképzés (Solich és mtsai, 1978).

A kapcsolódó egészségügyi miniszteri rendelet értelmében az általános gyógyszerészek a gyógyszerellátás és -kereskedelem, a klinikai gyógyszerészek a kórházak klinikai farmakológiai osztályain, biokémiai, mikrobiológiai, toxikológiai laboratóriumokban, a technológus gyógyszerészek a gyógyszerkutatás, -gyártás és -ellenőrzés területén voltak alkalmazhatók (Vyhláška č. 77/1981 Sb.). A háromszakos képzésnek, annak eredeti és pozitív volta ellenére, korán megmutatkoztak az árnyoldalai is. Minden igyekezet ellenére a munkaerőpiac és a diplomások száma nem igazodtak egymáshoz, ezért sokan különbözeti vizsgát kellett tегyenek, hogy elhelyezkedhessenek a gyógyszerészet más területén. Ezt a képzési formát az 1990/1991-es tanévtől kezdve váltotta fel ismét az egységes, ötéves gyógyszerészképzés, amely a mai napig érvényesül Csehországban és Szlovákiában.

A teljesség kedvéért el kell modani, hogy az 1989-es rendszerváltozást követő években először 1991-ben, még Csehszlovákiában jött létre – Pozsony és Hradec Králové mellett – a harmadik kar Brünnben. A Csehszlovákia kettéválását követő időszakban Kassán, 2006-ban indult meg a gyógyszerészek egyetemi képzése.

Évtizedek munkája és tapasztalata, valamint a gyógyszerészetnek a társadalomban megváltozott szerepe voltak azok a tényezők, amelyek a második világháború utáni években elősegítették az egyetemi gyógyszerészképzés teljessé válását és az önálló gyógyszerésztudományi karok létrejöttét. Az egykori Csehszlovákia területén 60 éve, 1952-ben alakultak meg, azóta folyamatosan, megszakítás nélkül a pozsonyi Comenius Egyetem

Gyógyszerésztudományi Kara működik, de gyógyszerészképző helyeket az elmúlt időszakban további egyetemeken is létesítettek.

Irodalom

- BÁBIK, J.: *Prax pred univerzitou a či po univerzite?* Slovenský lekárnik 1 (1931): 2.
- DVOŘÁČEK, F.: *Reforma studia*. Věstník Svazu československého lékárnictva 15 (1921): 37–38, 112–113.
- KUČEROVÁ, M.: *Snahy o reformu farmaceutického štúdia v ČSR v rokoch 1918–1938*. Farmaceutický obzor, 52 (1983): 179–183.
- RUSEK V., KUČEROVÁ M.: *Farmaceutické štúdium na Univerzite Komenského v Bratislave (1939–1960)*. Acta Facultatis Pharmaceuticae Bohemoslovenicae Suppl. I (1967): 39–65.
- SOLICH, J. és mtsai: *A gyógyszerészképzés reformja a Csehszlovák Szocialista Köztársaságban*. Gyógyszerészet 22 (1978): 363–370.
- SOLICH, J. és mtsai: *Fünf Jahre der Fakultätsapotheke in Brno*. Acta Facultatis Pharmaceuticae Bohemoslovenicae Tom. XII (1966): 215–225.
- ŠAUR, J.: *Zavedení farmaceutického studia na Masarykově universitě v Brně*. Časopis českého lékárnictva 1 (1945): 113–114.
- Vládní nařízení č. 81/1950 Sb. o některých změnách v organizaci vysokých škol.*
- Vládní nařízení č. 40/1952 Sb. o dalších změnách v organizaci vysokých škol.*
- Vládní nařízení č. 120/1960 Sb. o změnách v organizaci vysokých škol.*
- Vládní nařízení č. 100/1969 Sb. o zřízení farmaceutické fakulty University Karlovy v Praze a o změnách v organizaci Vysoké školy chemickotechnologické v Praze.*
- VRTIŠ, M.: *Praxe před nebo po studiu?* Věstník Svazu československého lékárnictva 15 (1921): 236–238.
- Vyhláška č. 77/1981 Sb. o zdravotnických pracovnících a jiných odborných pracovnících ve zdravotnictví.*
- Zákon č. 190/1948 Sb. o lékárnickém studiu.*

A Kolozsvári Atlétikai Club vázlatos története

A Short History of the Athletic Club of Kolozsvár

Killyéni András

killyeni@yahoo.com

Initially submitted October 05. 2012; accepted for publication December 15, 2012

Abstract:

For almost sixty years, the Athletic Club of Kolozsvár (ACK) was an emblematic sports club for the local community. Its history speaks of perseverance and hard work, commitment to the local Hungarian athletes, and international, Hungarian and local sports achievements. The sports leaders, trainers, and athletes have become heroes of the Hungarian community of the city, the stories of their achievements and results have been preserved by the local community for decades, and treasured into sports legends during the all-forbidding years of communism to our days. Unfortunately, the newly installed communist authorities dissolved the ACK after World War II. However, the sports achievements could not be obliterated. Now, the hope of re-establishing the club, almost seventy years after the dissolution, is getting stronger, since the local community is demanding this re-establishment just as much, as they urged its foundation in 1884.

Kulcsszavak: Kolozsvári Atlétikai Club, báró Jósika Lajos, dr. Somodi István, atlétika, vívás, labdarúgás

Key words: Athletic Club of Kolozsvár, Lajos Jósika baron, István Somodi dr., athletics, fencing, football

Az atlétika csírája 1875-ben fogant meg Magyarországon, amikor gróf Esterházy Miksa, a Monarchia angliai követe, Budapestre való visszatérése után az angol atlétikai eszmék felkarolása mellett foglalt állást. Kolozsváron is megindult egy mozgalom, melynek célja az atlétika népszerűsítése volt. Dr. Molnár Lajos, Esterházy követe, az atlétikai eszméket népszerűsítő előadásokat tartott, amelyeket a kolozsvári sajtó örömmel köszöntött. Első kolozsvári előadására 1875. július 28-án került sor.

Az egyesület alapítása dr. Baintner Hugó fővárosi sportvezető áldásos tevékenységéhez fűződik, aki 1883-ban költözött Kolozsvárra. Baintner maga köré gyűjtötte mindazokat, akik elkötelezetten harcolhattak az egyesület megalapításáért, szaktudásának köszönhetően megtette a szükséges lépéseket: értekezletet hívott össze az egyesületi alapszabályok elkészítése érdekében, atlétikai gyakorlatokkal egybekötött majálist, illetve népszerűsítő gyalogló-versenyt szervezett Kolozsvár és Szászfenes között.

1884 őszén bemutatták az alapítandó egyesület alapszabályát, amelyet 1885.január 15-én a belügyminiszter jóváhagyott, így megalakulhatott a Kolozsvári Atlétikai Club (KAC). Neves és szorgos személyiségek kezében volt az új egyesület vezetése. Báró Jósika Lajos, a klub elnöke, óriási tekintélynek örvendett Kolozsváron, ő adta meg az egyesületnek a társadalom szemében a súlyt és tekintélyt. Dr. Baintner Hugó szakmai tudása biztosította a sikert, Kuzskó István egyesületi titkár szerkesztette az egyesület három évkönyvét, amelyek óriási értéket képviselnek ma is.¹

Az egyesület anyagi alapját a négy részvényes alapító (báró Jósika Lajos, dr. Felméri Lajos, Kővári Mihály és Maetz Frigyes) által felajánlott 50–50 forint összeg, a rendes és pártoló tagok évi tagdíjai, illetve a rendezvények anyagi bevételei jelentették.

A Kolozsvári Atlétikai Club szerkezetileg, a szervezett viadalok, valamint a versenyek lebonyolítása szempontjából is mindvégig igazodott az 1875-ben Budapesten alapított Magyar Athletikai Clubhoz (MAC). Évente kétszer nyilvános viadalt bonyolítottak le, ahol egy vagy két versenyszám „bajnoki verseny” volt: ha valaki háromszor megnyerte egymás után, elnyerte a klubbajnoki címét. Akárcsak a MAC az első viadalán, a KAC is a 2 mérföldes síkfutást írta ki első bajnoki számként. Szigorításként a KAC meghatározta, hogy egy jelentkező esetén a próbát nem tartják meg és díjat nem osztanak.



Dr. Baintner Hugó

A közélet jelentős személyiségei (polgármesterek, egyetemi és középiskolai tanárok, hivatalnokok, a helyi arisztokrácia képviselői) körül összpontosult a KAC munkája. Bár az egyesület semmilyen állami támogatásban nem részesült, rendezvényei mégis népszerűek voltak a polgárok körében és anyagi hasznot jelentettek a klubnak. Bár hiányzott a saját versenypálya és tornaterem, mégis sikerült kiharcolni a versenyek megszervezését.

Az első nyilvános viadalt 1885. május 17-én rendezték a Lövölde kertjében. Ugyanitt került sor a második viadalra 1885. szeptember 27-én, illetve a harmadik viadalra 1886.május 26-án. A viadalok igen nagy népszerűségnek örvendtek a nézők körében, ennek láttán a lövészegylet megemelte a bérleti díjakat. Mivel az egyesület az új díjat már nem tudta kifizetni, ezért a negyedik viadalra 1886 őszén már Désen került sor. Az ötödik viadalt 1887. május 31-én, utolsó alkalommal rendezték a Lövölde udvarán, alternatíva hiányában. Az 1887-es őszi viadalt már Marosvásárhelyen rendezték. Az 1888-as viadal helyszíne mindvégig kétséges volt, ám Genersich Antal orvosprofesszor hozzájárulása révén végül a Bonctani Intézet előtt elterülő tágas téren rendezték 1888. május 27-én. Ugyanitt került sor az őszi viadalra is, 1888. szeptember 23-án, illetve tavasszal az 1889. május 19-ei versenyre.

Dr. Haller Károly volt polgármester több beadványban kérte a városi tanácsot, hogy adjon át a KAC számára haszonbérbe egy telket a Sétatéren, ahol az egyesület atlétikapályát építtethet. A kérést végül a tanács elfogadta, így 1889. augusztus 14-én a KAC átvett a Sétatér-egylettől a Szamos és a sétányok között egy területet, a tóval egyvonalban. 1889 augusztusában megkezdődött az új pálya kialakítása Luncan Aladár egyleti mérnök tervei

¹ A KAC alapítása fontos eseményt jelentett a magyar atlétika történetében, hiszen ettől az időponttól már nem csak a Magyar Athletikai Club (MAC) körül összpontosult az atlétikai élet. Bár közel öt évig nem volt érintkezés a két klub között, az egyesületek által kifejtett sporttevékenység hatott egymásra. Az 1880-as évek közepe a MAC hanyatlása és a KAC virágzása egy időben történt. Egy korabeli kolozsvári feljegyzés szerint Baintner Hugó „úgy lehozta nekünk az athletikát, hogy odafenn nem maradt semmi belőle”. (Kuzskó 1890, 11)

szerint. A kialakítást Muhay Ferenc gátmester cége kivitelezte. Kialakítottak egy 333 méter területű, 5 méter széles ovális futópályát, amelyhez egy 110 méter hosszú és 8 méter széles egyenes sprintpálya, valamint egy 50 méter hosszú és 8 méter széles ugrópálya is tartozott. A pályaavatót 1889. október 6-án rendezték, mely egyben a KAC őszi viadala volt. (Zuber 1934, 498) Az 1890. tavaszi viadalt május 18-án rendezték a sétatéri pályán. Az ezt követő két verseny már elmaradt, 1891. október 5-én pedig utoljára rendezett versenyt a Kolozsvári Atlétikai Club.

A KAC atlétáit a kor férfi ideáljaként tartották számon. Nemcsak erejük, edzett testük, hanem kitartásuk és intelligenciájuk is imponált. All-round sportolókként az atlétika szinte minden ágát űzték. Karakterüket és sportolói magatartásukat jellemezte, hogy a bajnoki cím elhódítása, egy-egy jeles sportteljesítmény elérése után sem vonultak vissza, hanem folyamatosan edzettek és tovább versenyeztek, növelve egy-egy rendezvény színvonalát.

Az atléta viselkedés-kódexe (korabeli feljegyzés szerint):

„Legyen az atléta erős, de a szép nemmel szemben mindig gyenge.

Legyen bátor, de mindig félénk az adósságcsinálásban.

Legyen büszke, de ezt csak termete hirdesse.

Legyen szolgálatkész, de nem minden női személlyel szemben.

Legyen alázatos, de ezt csak szolgálatkészsége bizonyítsa.

Legyen víg, de ne a kocsában.

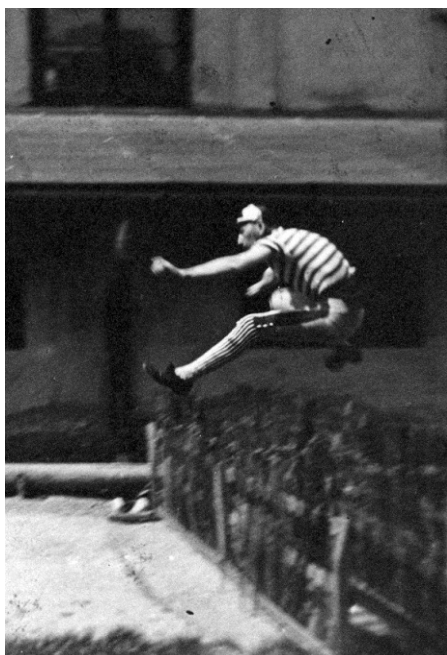
Legyen szellemes, de csak szellemi erejéhez mérten.

Legyen szális természetű, de ne legyen karó.

Legyen ember és szeresse az atléta tagtársait.” (Mező 1938, 658)

Az első viadalon a bajnoki sikersenyt (3218 méteres távon) Borbély György nyerte, aki ezüstérmét és bajnokjelöltséget kapott. Borbély az ezt követő két viadalon is diadalmaskodott ebben a számban, így a KAC bajnoki címét, örökös tiszteletbeli tagságot, aranyérmét és ezüstserleget nyert.

Az 1888-as tavaszi viadalon a bajnoki félmérföldes síkfutást Kolosváry János nyerte meg, megszerezvén a bajnokjelöltséget. Ősszel megvédte jelöltségét, majd az ezt követő viadalon megnyerte a bajnoki címet. Ám Kolosváry, pénzhány miatt, érmeit és serlegeit zálogosította, ez pedig nyilvánosságra került, ezért a KAC vezetősége megfosztotta címétől, és törölte nevét az egyesület bajnokai közül.



Gátfutás egy 1890-es kolozsvári atlétika-versenyen

Az 1889-es tavaszi viadalon a távolugrást is bajnoki számként hirdették meg. Göllner Béla 571 centimétert ugrott és bajnokjelöltséget érdemelt ki. Az ezt követő viadalon – bár folytonos esőzés miatt a pálya felázott – Göllner fantasztikus eredményt ért el, 619 cm-es ugrása a kor második legjobb magyar eredménye volt. 1890-ben harmadszor is diadalmaskodott és elnyerte az egyesület harmadik bajnoki címét. Az egyesület három bajnoka közül Borbély György és Kolosváry János a közép-távfutás mellett a versenygyaloglás és a kerékpározás megszállottja, míg Göllner Béla a távolugrás és síkfutás mellett remek korcsolyázó volt. Kitartásról tett bizonyosságot Albert Károly testnevelő is, aki az atlétika legtöbb ágát űzte, mellette magas szinten kerékpározott és vívott is.

Abban a korszakban, mikor egy verseny során felmerülő nézeteltérés akár párbajhoz is vezethetett, a KAC vezetősége úgy döntött, hogy egy fegyelmi

bizottságot hoz létre a versenyek során felmerülő kételkedések megvitatására, eldöntésére. Az 1880-as években a társadalomban még gyakori volt a peres ügyek párbajok általi tisztázása, s egy kis sportegyesület, mint a KAC, nem engedhette meg magának a fölösleges sérüléseket, esetleges emberi veszteségeket. „A lovagias szellemnek a maga körében való fenntartása-ápolása és testületi tekintélyének megőrzése végett becsületbírásgot állít föl azzal a hivatással, hogy oly becsületbeli ügyekben, a melyekben a Club tagjai érdekelve vannak, különösen a becsületsértés és elégtétel kérdése iránt is ítéljen” – szövege a határozat (Kuszkó 1888, 231). A bíróság határozata csak az egyesület tagjaira, illetve azokra a versenyzőkre volt érvényes, akik a KAC viadalaira beneveztek. Az egyesület a bíróság határozatát elfogadta és a határozatban foglalt álláspontot magáénak tekintette.

A bíróságot egy elnök, két alelnök, 16 bírő és a jegyző alkotta, akiket egy évre választottak titkos szavazással. Csak 26 évnél idősebb személyeket jelölhettek bírónak. Általában 4-4 bírót választottak a főurak, tanárok, ügyvédek, illetve hivatalnokok közül. A KAC fegyelmi bizottsága által tárgyalta ügyek számáról, a felmerült ügyek tartalmáról, illetve a döntésekről nem maradt fenn adat, ezeket a bíróság a legnagyobb diszkrécióval kezelte.

A KAC megalakulása után néhány tollforgató atléta vicclapot alapított, melyet saját kézzel rajzoltak és írtak. „Ötleitek, adomáik, vidám tréfáik, elmés rejtvényeik, történeteik kincses Kolozsvárott közszájon forogtak” – írja dr. Mező Ferenc (Mező 1938, 657). Egy korabeli feljegyzés szerint ezek az adomák addig szaporodtak, míg elhatározták, hogy lapot indítanak. Élclapjuk központjában az atlétika, a versenyek és résztvevői voltak. A rendezvényeket követő estélyeken felolvasták vicces írásait. Ekkor fogalmazódott meg az igény egy vicclap iránt, amely „páratlan volt a maga nemében, amennyiben egyetlen példányban jelent meg a clubtagok részére” – jegyezte fel Kuszkó István (Kuszkó 1888, 92). Kuszkó szerkesztette az egyesület három évkönyvét is, amelyek 1886-ban, 1888-ban, illetve 1890-ben jelentek meg. A kiadványok óriási értéket jelentenek ma is, pontosan leírták a klub működését, minden szempontból. Bennük a szerző leírta a kor sportéletének minden fontos mozzanatát: közölte az egyesület működési szabályzatát, a versenyeken elért eredményeket, bemutatta a sportolókat, vezetőket, összegyűjtötte és közölte a turistautak során küldött leveleket.

Az első kerékpár 1881 körül jelent meg Kolozsvár utcáin, ám ezt a közhatóság és a közönség ellenszenvvel fogadta. Hamarosan néhány kolozsvári kerékpáros eldöntötte, hogy csoportosulniuk kell annak érdekében, hogy a sportot népszerűsíteni lehessen, a sport iránti rajongókat pedig egybegyűjtsék. A Kolozsvári Atlétikai Club kiváló lehetőséget nyújtott, így a kerékpárosok ezen egyesület keretén belül alakították meg sportkörüket, 1887-ben.²

A kör első vezetőjének dr. Istvánffy Gyulát, helyettes vezetőjének pedig Stampa Keresztélyt választották meg. A szabályzat legfontosabb pontja kimondta, hogy „megköveteli a klub kerékpározóitól... hogy a kerékpározás megtanulása után, mielőtt nyilvános helyeken s utakon futtatna, a kormányzásban és hajtásban a megkívántató gyakorlati jártasságról vizsgát tegyen. Rendszeres oktatás történik a klubban a kerékpározásból a kezdőknek, mely célra

² Korabeli anekdota szerint ekképp született meg az első kerékpáros csoport gondolata: [Az 1880-as évek] „a chaosz kora volt a kolozsvári kerékpársport életében. Ebből azonban a Bartha Gergely alakja mind élesebben domborodott ki, annak dacára, hogy egy néhány rendőri bírság lefizetése után titokban kezdett, holdvilágos éjeken kerékpározni a sétatér árnyas útjain. A história kedvéért említjük meg, hogy Bartha, egy ily idilli szórakozás alkalmával gondtalanul karikázva a tó körüli keskeny járón, hogy a bámuló fehércseléd népséget kikerülje, közel kanyarodott a vízhez s lévén az útnak egy tuskó, csinos salto mortalét csinált gépestől a tó langyos vizébe. Ez önkénytelen fürdő után arra a gondolatra jött, hogy az embernek mégsem jó „egyetlen lenni”. Buzdított, oktatott; híveket szerzett a sportnak. 1886-ban már többen próbálkoztunk a gépen ülésel. 1887-ben már annyian voltunk a klubban, hogy csoportosulhattunk.” *A Kolozsvári Athletikai Club bicycli köre*. In Emlékkönyv, kiadta a Kerékpár-Sport szerkesztősége, Budapest, 1889, 7.

Albert Károly művezető ajánlta fel egyik gépjét, ki egyúttal a tanítást is vezeti.” (Siklóssy 1929, 608)

Már a megalakulása után a KAC a kerékpározást bevette az atlétikaviadalok versenyszámjába, bemutató jelleggel. 1888-ban, a KAC VII. viadalán jelent meg először a versenyszámok között a kerékpár-síkverseny. Bár első alkalommal senki sem indult, a következő viadaltól már egyre nagyobb lett az érdeklődés a verseny iránt, melyet 1, 2 vagy 5 kilométeres távon rendeztek. A kerékpár növekedő népszerűsége miatt 1888 szeptemberében, a KAC VIII. viadalán, nagyszámú nézőt vonzott az 1000, illetve 3000 méteres távú síkverseny, az ideiglenesen kialakított atlétikapályán. A rövid versenyszámot Borbély György, a hosszabbat Bartha Gergely nyerte meg. A következő évben már 1000 és 5000 méteres távon Stampa Keresztély, illetve Bartha Gergely győztek. Az utolsó, 1891-es viadalon 2000 méteren Borbély György győzött.

A KAC 1890-ben kiadott működési szabályzatának 34. paragrafusa kimondta: „Minden turistikai kirándulást tevő tag kötelessége bejegyezni az utak minőségét, távolságát, a bejárt vidék földrajzi, ethnografiai, történelmi vagy más nevezetességeit s észlelt érdekességeit.”³ Ennek köszönhetően minden évben minden gyalogos vagy kerékpáros turista feljegyezte egy saját kirándulási naplóba, hogy hova utazott, mekkora utat tett meg, milyen út- és földrajzi viszonyokat észlelt, év végén pedig ezeket az eredményeket összegezték.

Borbély György 1887 nyarán úgy döntött, hogy Kolozsvárról elindulva elgyalogol a Magas-Tátrába, és megmássza Magyarország legmagasabb csúcsát, a Lomnici-csúcsot. 15 forinttal és egy fűzfavesszővel indult el, útja 1950 kilométer hosszú volt, 67 napot tartott, 30 vármegyében 250 községet érintett, közben a földrajzi és a népviseleti sajátosságokat tanulmányozta. Útjáról levélben tájékoztatta egyesületét. Általános elismerésben részesítették országszerte, útjáról a nemzetközi sajtó is megemlékezett.

A kerékpárosok eleinte rövidebb kirándulásokat tettek Szatmár és Bihar megyébe, majd később a Kárpátokon is átkeltek Bukovina és Bukarest felé. Ezeken a kirándulásokon a sportolók kirándulási íveket vezettek, melyek a megtett út hossza és az irány mellett az út minőségét is jellemezték, merre ajánlott biciklizni, hol kell esetleg tolni a biciklit. 1888-ban a leghosszabb utat dr. Istvánffy Gyula tette meg – 2024 km-t. Mádéfalvi Istvánffy Gyula botanikusról, egyetemi tanárról feljegyezték, hogy kerékpáros kirándulásait kevés kivétellel tudományos kutatások céljából tette, képes volt akár a Fekete-tengerig is elbiciklizni moszatokért.

1889-ben már komoly versennyé vált a kerékpáros turistaság. A verseny célja: ki tesz meg hosszabb utat egy év alatt. Borbély György 1889-ben úgy döntött, hogy kerékpárra ül és elkerekezik a párizsi világkiállításra. 1889.június 25-én indult Tordáról útjára, és 4271 kilométer megtétele után, szeptember 4-én visszatért Kolozsvárra. Útja során megjárta Párizst és Közép-Európát, sikere egyedi a kor sporttörténetében, Borbély neve pedig Európa-szerte ismert lett.

Párizsi útjáról Borbély az alábbiakat jegyezte fel naplójában: „1889-ben, azon a címen, hogy felmegyek az Eiffel torony tetejére, 150 forinttal s egy francia zsebszótárral elindultam egyúttal a párizsi híres világkiállítás megnézésére is. Akkor ez nagy szenzáció



Kerékpáros versenyző a KAC egyik versenyén

³ A Kolozsvári Athletikai Club rendszabályai (1890). A Magyar Sportmúzeum őrzi a Mező Ferenc hagyatékban.

volt. Azért, mert biciklin mentem s a biciklizést akkor még megbámulták. Imponált is az ember azon a magas kereken. Egyedül szándékoztam menni, mert fontos dolog a függetlenség és szabadság, de Pesten csatlakozott hozzám Szappanos Péter és Philippovics Emil. Nekik ott egyéb dolguk volt, magamra jöttem haza Dijon város irányában, s átmászva a Jura és a Szent Bernát hegyeket, útba ejtettem Genfét, Milánót, Turint (igyekeztem Kossuth Lajost meglátogatni. Nem sikerült.) és Velencét.”⁴

Borbély hazaérkezését az egész város ünnepelte, bajnokhoz illő fogadtatást rendeztek számára. Már Bánffyahunyadon várták, Gyaluban a kolozsvári kerékpárosok csoportja köszöntötte és kísérte tovább. Szászfenesen a KAC elnöke, báró Jósika Gábor üdvözölte a sportolót, a díszmenet innen Kolozsvárra indult: Borbélyt a kerékpárosok, majd a KAC-elnök fogata követte, utánuk pedig a helyi sportvezetők, arisztokraták, sportbarátok kísérték a bajnokot. A Rákóczi-emlékszobornál a sportolót ágyúlövéssel üdvözölték, Kolozsmonostorról pedig nagy tömeg várta a járdákon a díszmenetet. Este díszvacsorát szerveztek a bajnok tiszteletére.

A KAC vezetősége és az egyre nagyobb népszerűségnek örvendő kerékpáros csoport között számos nézeteltérés létezett. A konfliktus az 1889-es őszi versenyen tetőzött. A rossz idő miatt a kerékpárversenyt a Sétatér egyik sétányán rendezték volna, ám az egyesület pénztárosának javaslatára a kerékpárversenyeket lefűjták, hiszen így a nézők ingyen tekinthették volna meg a nap legnépszerűbb versenyét. A pénztáros indoklása szerint a csekély tagdíjakból nem lehet költséges, rangos versenyeket szervezni, így javaslatát a KAC vezetősége elfogadta. Válaszként a kerékpárosok polgári öltözetben, kerékpár nélkül jelentek meg.

A kerékpárok otthonhagyása, illetve a versenyruha mellőzése az első komoly sport bojkottot jelentette Kolozsváron. Az 1890-től a KAC-ban elhatalmasodó belviszály miatt a kerékpáros csoport vezetői úgy döntöttek, hogy javasolják a biciklisek számára a kilépést az egyesületből, majd megalapították a Kolozsvári Kerékpáros Egyletet.

Az 1888. január 30-i közgyűlésen báró Jósika Lajos elnök bejelentette visszavonulását a klub éléről. Nyolcvanegy évesen úgy vélte, nem érzi már elég erősnek magát, ezért lemondott a közéletben betöltött pozícióiról. Búcsúzóul elmondta a „Ki a gentleman” esszéjét, amelyben hangsúlyozta, hogy az igazi úriembereket a komoly sportolók között kell keresni. Gondolatait közölte a hazai és nemzetközi sportsajtó egyaránt. Még az atlétika hazájában, Angliában is visszhangot keltett gondolatmenete. A KAC következő elnökének fiát, báró Jósika Gábort választották meg. (Zuber 1934, 495)

Az új sportpálya kialakításának örömét viszont 1890-től a problémák váltották fel. 1890 őszén törés történt, két viadal is elmaradt, ami súlyos belviszályt vetített előre. Kuskó István 1929-ben ekképp emlékezett vissza az akkori nehézségekre: „kevésbé Jósika Lajos



A KAC labdarúgócsapata 1907-ben

báró halála előtt az ördög konkolyt hintett. Ennek dudvája a club működését lehetetlenné tette. Ez a szerencsétlenség 1890. november 12-én vette kezdetét.” (Zuber 1934, 499) Mi volt ez a belviszály? Mai napig rejtély fedi, s talán sohasem derül ki, tény viszont, hogy miután báró Jósika Lajos visszavonult, nem volt olyan erős egyéniség, aki az egyesületet összetarthatta volna. Az utolsó, fényesen sikerült 1891-es verseny után a KAC 1891-

⁴ Részlet Borbély György párizsi útjának leírásából, amely *A Kolozsvári Athletikai Club II. Évkönyve* mellékleteként jelent meg.

ben eltűnt az atlétikai egyesületek köréből, és ezzel véget ért a kolozsvári atlétikai élet első, sikereiben gazdag időszaka

Az első világháború előtti időszakban, a KAC-ban csak a labdarúgó-szakosztály működött. A századfordulón Kolozsváron meghonosodott sportot egy-egy tanintézet diákjai űzték, így a csapatok gyakran alakultak, illetve oszlottak fel. Fordulópontot az 1904-es év jelentette, amikor a helyi középiskolák csapatainak tagjai közül többen érettségiztek, s így csapat nélkül maradtak. Ez volt az a pillanat, amikor a labdarúgó élet átszerveződött, és elvesztette tanintézeti jellegét. Az Unitárius Kollégium, valamint a Római Katolikus Főgimnáziumból érkezett játékosok 1904 őszén megalakították a KAC labdarúgó-szakosztályát.⁵

1905 tavaszán a KAC vezetősége telket szerzett egy labdarúgópálya kialakítására a Rákóczi (ma General E. Grigorescu) úton levő megszűnt téglagyár helyén, amely az út bal oldalán volt. Ezen a telken a felületet lesimították, gerendából állandó kapukat létesítettek, később pedig hálót is készítettek, melyet a vasárnapi meccsekre használtak. A pálya vonalait mérkőzések előtt meszelték fel. Néhány évvel később a pálya utca felőli oldalát fakerítéssel kerítették el, kétoldalt bejáratot létesítettek, így a mérkőzésekre belépődíjat is lehetett szedni. A meccsekre a nézők számára a KAC játékosai padokat kértek kölcsön a szomszédoktól, amelyeket mérkőzés után visszaadtak.⁶

A pályát 1905. május 11-én avatták fel, a KAC a nagynevű Budapesti Postást látta vendégül. A mérkőzést a Postás 19-1 arányban nyerte meg. 1907-ben a kolozsvári labdarúgócsapatok beléptek a Magyar Labdarúgó Szövetségbe, amely kiírta az első keleti kerületi (erdélyi) bajnokságot, melyet 1908 tavaszán rendeztek, a három kolozsvári csapat (Kolozsvári Kereskedelmi Akadémia Sport Köre, Vasas és a KAC) részvételével. A győztes, jobb gólarányának következtében, a KKASK lett.⁷

Somodi István olimpiai ezüstérmén felbuzdulva a város előljárósága eldöntötte, hogy sporttelepet építtet, ahol a labdarúgók és atléták számára nívós versenyeket lehet szervezni. A munkálatokat 1911-ben kivitelezte Kovács Gyula városi főmérnök irányítása alatt. A pályaavatóra 1911. szeptember 17-én került sor. A megnyitó ünnepségen neves személyiségek sora jelent meg: Kolozsvár előjárói és klubvezetői mellett 21 sportegyesület képviseltette magát, felszólalt a honvédelmi, valamint a közoktatási miniszter képviselője is. A város nevében Fekete-Nagy Béla alpolgármester átadta a sporttelepet a KAC elnökének, báró Jósika Samunak, ezután pedig elkezdődtek a pályaavató versenyek. Az atlétikaversenyek után labdarúgó-mérkőzés zárta a versenyeket, a Budapesti-Csepeli Atlétikai Club csapata 4-1 arányban legyőzte Kolozsvár válogatottját.⁸ Az első világháború viszont megtörte a kolozsvári sportélet fejlődését.

⁵ Az Unitárius Kollégium 1904-ben leérettségizett diákjai közül Koncz Rudolf, Telkes Béla, Löwi Lajos és Emil, Stotter Aladár, Pusztai Béla, Csoma Imre, Jenőffy Miklós, Muth Mihály, Gruncza Lipót, valamint a Római Katolikus Főgimnáziumban érkezettek közül Petrán Sándor, Márkos József, Násza István és Vescan Teofil iratkozott be. (Koncz Rudolf önéletrajza alapján).

⁶ Koncz Rudolf önéletrajza (kézirat), az Apáczai Társaság sporthagyatékában őrzik

⁷ Az 1908-as bajnokságban a KAC és a KKASK egyaránt legyőzte a Vasast. Az egymás elleni, mindent eldöntő mérkőzésen a KAC sokáig vezetett, de a végén a KKASK egy óriási kapushiba után egyenlített. Koncz Rudolf, a KAC csapatkapitánya, így emlékezett vissza évtizedekkel később a KKASK ellen játszott döntetlenre: „match után gyanús dolgokat hallottunk rebesgetni erről a furcsa gólról, amit Dávid Géza könnyen beengedett. Később helyette más kapust tettünk. Évekkel később ő maga, akiről megtudtuk, hogy nagy kártyás volt, megvallotta, hogy szándékosan eresztette be a labdát, mert Kuntner [a KKASK kapitánya] megvesztegette.” Koncz Rudolf önéletrajza alapján.

⁸ Ellenék, 1911, szeptember 18.

A Kolozsvári Atlétikai Club története a második világháború végéig

A Kolozsvári Atlétikai Club célkitűzése az első világháború utáni időszakban a sportolás biztosítása volt a kolozsvári magyar ifjúság számára. Az egyesület felépítése is eszerint alakult, az évek során, a „divatosabb” atlétika, a vívó- és a labdarúgó-szakosztály mellett a tenisz, úszás és vízilabda, illetve a síszakosztály is népszerűségnek örvendett.

Az első világháború után a katonai hatóságok 1919.június 23-án mindennemű sportolást betiltottak, s csak 1920. július végétől engedték meg a sportegyesületek számára a szervezkedést. Magyar egyetem hiányában a Kolozsvári Egyetemi Atlétikai Club feloszlott, a sportolók a Somodi István által újrászervezett Kolozsvári Atlétikai Clubba vagy a Munkás Sport Clubba iratkoztak, a román sportolók pedig az Universitatea-ban tömörültek. (Somodi 1922, 2-3)

Dr. Somodi ádáz harcot folytatott a KAC érdekében: sportpályát, tornatermeket keresett, az atléták számára edzéseket tartott, a versenyeken való részvétel érdekében anyagi támogatást szerzett. A magyar egyetemek fejlődésének megakadályozását az új közhatalom tudatos módszerekkel próbálta elérni, a legfontosabb módszerek a pályák, termek államosítása és elvétele, valamint az anyagi támogatások megvonása volt. S bár a KAC-tól megvonták a sporttelep használatának jogát, az egyesület hamar az ország egyik legjobbjává fejlődött.

Somodi, akit Románia első atlétaedzőjeként tartanak számon, elkezdte lelkes munkáját a KAC atlétikai szakosztályának újrászervezésében, és a sikerek hamar jelentkeztek. Az első országos versenyen, melyet Kolozsváron rendeztek 1921-ben, Péter László⁹ négy versenyszámban is győzött (100 m, 200 m, távolugrás és hármasugrás). Mellette Vajna és Donogán is győzött. Az 1922-es országos versenyen viszont a KAC megtizedelt csapattal állt ki, hiszen Péter László betegség miatt, Donogán Gerő pedig katonai szolgálata miatt kihagyta a versenyt, így csak Vajnának sikerült megvédenie címét.

Az I. világháború utáni első rangos országos atlétikabajnokság 1923. július 26-án zajlott Brassóban. A viadal szervezésében fontos szerepet vállalt Károly román trónörökös is, a versenyt pedig több magas rangú diplomata és katonai vezető is meglátogatta, mert a közeli Szinaján a kisantant államok konferenciája zajlott. Viszont a verseny korántsem sikerült olyan fényesre, mint azt a rendezők gondolták. A



Donogán Gerő győzelme Kolozsváron, 1921-ben

⁹ Péter László 14 országos bajnoki címével minden idők legeredményesebb KAC versenyzője volt. Véletlenül került Kolozsvárra Somodi Istvánhoz, önéletrajzában részletesen mesélt a kolozsvári éveiről. „Az első világháború után érettségiztem színjelessel a Mikó Kollégiumban. Ugyanabban az évben egy unokatestvérem, gidófalvi Miskolczi Kálmán a kolozsvári Mezőgazdasági Akadémiát abszolválta, s mint diák a KAC (Kolozsvári Atlétikai Club) színeiben nyert országos bajnokságot súlylökésben. Mivel tudta, hogy a Mikó Kollégium év végi tornavizsgáján futásban, magas- és távolugrásban én nyertem el a pálmát, és azt is tudta, hogy a kolozsvári Kereskedelmi Akadémiára akarok beiratkozni, arra biztatott, hogy menjek ki Gidófalvára, és ott készüljünk együtt a Kolozsváron megtartandó országos atlétikai bajnokságra. Elfogadtam a meghívást... A véletlen úgy hozta, hogy egy napra (augusztus 29.) esett a bajnokság Kolozsváron és Miskolczi esküvője Mezőmadarason. Nem volt mit tenni, Kálmán táviratozott Kolozsvárra a KAC akkori elnökének, edzőjének, mindenesének, Szatmári Pistának. A távirat így hangzott: 29-én van az esküvőm Mezőmadarason, helyettest küldök, Péter Lászlót. Minden számban nevezni.

Szatmári visszatáviratozott: az esküvőt elhalasztani, a helyettestel együtt várlak. Kálmán visszatáviratozott: Az öcsémet várjátok az állomáson. Pár nap múlva, az országos bajnokság befejezése után Szatmári táviratban válaszolt: a helyettes négy bajnokságot nyert. Köszönöm. Sok boldogságot kíván Szatmári Pista.” (Áros 2002, 139)

zsúri többször igazságtalan döntéseket hozott, amely megdöbbenetette a szakembereket, a szakszövetség döntése pedig, hogy Brassóban rendezzék a versenyt, egyenesen melléfogás volt, hiszen Brassó nem rendelkezett sem megfelelő sportteleppel, sem atlétikát szerető közönséggel, a pálya pedig, amelyen versenyeztek közel hat km-re volt a várostól. És akkor még nem beszéltünk arról, hogy a versenytávokat nem hitelesítették, ennek bizonyítéka volt a 200 m-es síkfutás, ahol a cél 80 cm-rel lejjebb volt a rajt szintjénél, így nem csoda, hogy a kolozsvári Péter László majdnem új világsúcsot futott ezen a távon (21,4 mp).

A KAC csapata mindezek ellenére fényesen szerepelt és hat bajnoki címet szerzett. Péter László négy versenyszámban győzött, mellette Vajna János megnyerte a rúdugrást, míg Dávid József a diszkoszvetést. Ezekkel a győzelmekkel a KAC elhódította a Románia legjobb egyesületének járó díjat is.

Az 1920-as évek közepén a gazdasági válság hatására megtorpant a kolozsvári sportélet fejlődése is. Több kiváló atléta (köztük Péter László és Dávid János is) távoztak az egyesülettől egyetemi tanulmányaik befejeztével (Péter Temesváron, Dávid pedig Petrozsényben kapott állást). A Somodi-atléták győzelmeinek sorát Bíró Lajos folytatta egyedül, majd néhány év után, a harmincas évek közepén, a klub ismét lábra állt.

Az erdélyi atlétikák számos sikere ellenére mellőzték őket, amikor az 1924-es olimpiára a román olimpiai keretet összeállították. Bár a párizsi versenyre eredetileg a romániai atléták is meghívást kaptak, ők pedig örömmel készültek a megmérettetésre, a kiutazás előtt a szakvezetés a kiválasztott 15 sportoló kiutazását lemondta. Közülük a két kolozsvári atlétának, Péter Lászlónak és Dávid Jánosnak, döntőbe jutási esélyeik voltak az 1924-ben elért eredményeik alapján.



Somodi átveszi II. Károly román királytól a legjobb atlétikai egyesületnek járó tróféát (Brassó, 1934)

Az 1934-es országos bajnokságon (ahova Somodi összesen három atlétáját nevezte be) a klub versenyzői négy első és két második helyet szereztek, a KAC pedig elnyerte a Románia legjobb egyesületének járó díjat, melyet dr. Somodi István a román királytól vehetett át. A kolozsvári egyesület sikerét elismerte a román szakirodalom is, dicsérve a Somodi István által edzett kis csapatot, amely legyőzött olyan egyesületeket, melyek 15-18 sportolót vonultattak fel az országos versenyen.¹⁰

Somodi óriási tiszteletnek örvendett, hiszen ismét bajnokok sorát fedezte fel, a

KAC pedig uralta a román atlétika-életet. Kik voltak az új sztárok? Az egyikük Bíró Lajos, a „fenomén rúdugró”, aki 1926-ban nyerte az első országos bajnokságát rúdugrásban. Ezt újabb négy követte (1929, 1931, 1932, 1934), emellett 1929-ben a távolugrás, 1931-ben a dekatlon, 1934-ben pedig a magasugrás országos bajnoka. Ötször javította az országos csúcsot rúdugrásban, legjobb eredménye 3,725 méter volt (Budapest, 1929).

¹⁰ „A KAC Románia legrégebbi atletikai egyesülete, régen sok dicsőséget szereztek versenyzői a piros-fehér színűeknek, most újból feléledni látszik a régi fény, a nagyszerű teljesítmények, amit Brassóban a három ember produkált. Olyan teljesítmény, amilyenre nem igen van példa, nemcsak a romániai, hanem az általános sporttörténetben sem. Úgy látszik, hogy sokat mondunk ezzel, pedig nem így van, mindenki megérti az eredmény nagyságát, ha számba veszi, hogy a bajnokságon tizenhat szám volt s ezekben három ember bizony csak fölényes futással tudhat pontversenyt nyerni. A KAC athlétáinak régi sikereit is elhomályosítja ez az új jóleső előugrás!” Ellenzék, 1934. július 22.

Kovács Béla, aki 1933-ban a bukaresti Testnevelési Akadémia hallgatója volt, versenyről versenyre javította eredményeit a 100 és 200 méteres síkfutásban. A fővárosi versenyzők, edzők, sportvezetők kételkedtek az edzésein mért eredményeinek helyességében. Ám a fiatal vágta a versenyen bizonyított: 10,8 mp-el élete első felnőtt bajnokságát nyerte 100 m-es síkfutásban, s hogy teljes legyen a bukarestiek csodálkozása, 200 m-en is győzött. S hogy mindez nem volt véletlen, azt nem egészen két hét múlva Isztambulban igazolta: 10,6 mp-el beállította Péter László 1927-ben elért országos csúcsát. Eredménye 1942-ig volt román országos rekord.

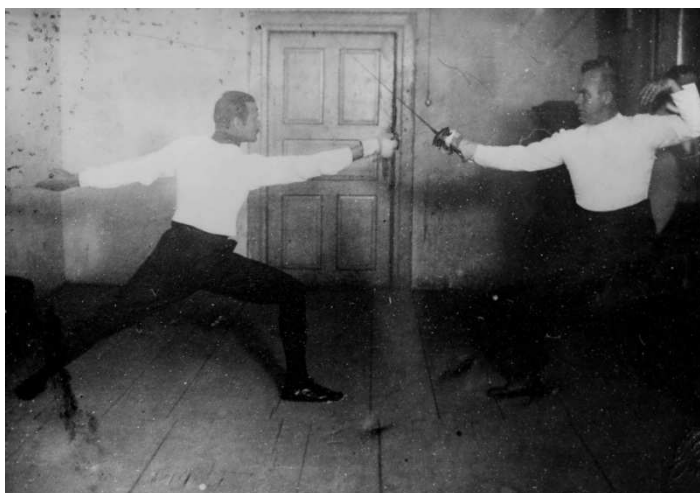
Somodi hamarosan újabb tehetségekre bukkant: Bíró György, a kalapácsvető, Dejenaru Liviu 100 és 200 méteres vágta, Kiss György 400, 800 és 1500 méteres futó, valamint báró Bánffy István rúdugró. Emellett 1938-ban sikerült ismét 4x100-as váltót nyerni – Kovács, Dejenaru, Fosztó, Nemetz felállásban. Közülük Kiss György és Bíró György a magyar bajnoki címet is elhódította.

Somodi István edzőként is egyedi eredményeket ért el: tanítványai 49 román, illetve magyar bajnoki címet szereztek, emellett 35-ször javítottak országos rekordot próbáikban. A KAC, illetve a Somodi név egyaránt fogalmat jelent az atlétika történetében.

Az első világháború után a kolozsvári vívás Ozoray-Schenker Lajos vívómester körül szerveződött újra. Schenkert 1923-ban kinevezték a kolozsvári Piarista Gimnázium tornatanárává, hamarosan körülötte csoportosultak a város tehetséges vívói. Schenker Lajos és fivére, Zoltán, kiváló vívók voltak. Schenker Zoltán olimpiai bajnok volt a magyar kardcsapattal 1912-ben, ezüstérmes 1924-ben, míg törben olimpiai bronzérmet nyert 1924-ben, csapatban. Lajos, bár kevésbé neves, 1906-ban a prágai nemzetközi versenyen a vívómesterek versenyszámában aranyérmet nyert, emellett rendszeresen megnyerte a hadsereg vívóversenyeinek egyéni szárait.

A KAC-on belül a vívószakosztály irányítását Szele Márton vállalta, aki oroszánrészt vállalt mind a vívás, mind az egyesület irányításában. A vívószövetség Erdély-kerületi tagjaként harcolt a helyi egyesületek javaslatainak meghallgatása és elfogadása érdekében. Sajnos nem egyszer a bukaresti sportvezetés figyelembe sem vette ezeket a kéréseket. Nagy siker volt viszont, amikor országos versenyeket sikerült Erdélyben megrendezni, illetve mikor sikerült elfogadtatni olyan szabályokat, amelyek korlátozták a bukaresti sportvezetés beavatkozását a bíraskodási folyamatba, illetve a versenyszabályzatok módosításába.

1923-tól Kolozsváron kerületi versenyeket szerveztek, az első győztesek között a KAC vívóit, Bartunek Józsefet és Losonczy Mihályt, a hölgyeknél pedig Bartunek Titit említhetjük. A KAC mellett erős vívógárdája volt a Haggibornak, illetve a Nagyvárad Sport Egyletnek (NSE). A nagyváradai egyesület versenyeire gyakran ellátogattak a kolozsváriak is, a kolozsvári versenyekre pedig a nagyváradiak, így a 20-as években a két város vívói között szoros kapcsolat alakult ki.



Schenker Zoltán (baloldali) és Lajos csörtéje

A sportélet fejlődését megtörte a húszas évek közepén a gazdasági válság, ezért országos szinten a helyi versenyek kerültek előtérbe. A KAC négy rangos kupát szervezett évente: a Schenker-, a Jósika-, a Jubiláris- és a Viola-kupát. A Schenker-kupában négytagú kardcsapatok versenyeztek egymással körmérkőzések során; a Viola-kupa során a junior kardozók versenyeztek egymással, a viadal végén pedig az egyéni eredmények alapján pontozták a résztvevő csapatokat, a legtöbb pontot gyűjtő együttes hódította el a serleget; a Jósika-kupa a négytagú törccsapatok, a Jubiláris pedig a junior törözők versenye volt. Az erdélyi vívóklubok kerületi vívóversenyeken mérkőztek egymással, ezek a versenyek a húszas évek rangos vívóeseményei voltak. A KAC vívószakosztályának edzéseit és versenyait a Piarista Gimnáziumban – mivel itt tanított Schenker –, illetve az Unitárius Kollégiumban tartották – ezt a tornatermet bérelte a KAC a sportrendezvényei, illetve az edzései számára. (Killyéni 2009, 41-42)

A harmincas évek elején a vívószövetség újraszervezte a román vívóéletet, amelyet három kerületre osztott, ám nemsokára belátta, hogy csak a bukaresti és az erdélyi kerület életképes. A kolozsvári központú körzethez az erdélyi egyesületek mellé a bánsági és bukovinai klubokat csatolták, a kerületi versenyeken viszont többnyire a kolozsvári, nagyváradi és marosvásárhelyi egyletek vívói iratkoztak be.

Az 1933-as év fordulópontot jelentett a vívóéletben: megrendezték az első hivatalos országos vívóversenyt Kolozsváron, amely nagy örömet és elismerést jelentett a helyi sportvezetőknek, ezután pedig a román válogatott először vett részt az Európa-bajnokságon.

Kolozsváron 1933. június 4–5. között rendeztek először országos vívóbajnokságot. A versenyt elsősorban a bukaresti sportvezetés erőszakos beavatkozásai határozták meg, amelyek sokszor ellehetetlenítették a szervezők munkáját. A hölgyek versenyében érvényesült a KAC fölénye, első Bartunek Titi, második Bacsoni Lili, harmadik Szentkirályi Sári, negyedik Damin Baby, ötödik pedig Czeglédy Emmi volt. A legérdekesebb versenyszám a kardbajnokság volt, ahol a kolozsvári vívók indultak esélyesként, bár számukra is nyilvánvaló volt a bukaresti vívók „rendszeres megsegítése”. A bajnoki címet Losonczy Mihály szerezte meg, aki a döntőben 4-1-es állásról fordított a bukaresti Drogeanu ellen, 5-4 arányban nyerve a döntőt.¹¹

A harmincas években a KAC-ban egy remek vívógárda nőtt ki Schenker-Ozoray Lajos irányításával. Losonczy Mihály ifjú korában fillérek összegyűjtéséből vásárolta magának az első vívófelszerelést. Szép eredményeket ért el nemzetközi és hazai versenyeken egyaránt. Országos kardbajnok, 1933-ban tagja volt az Európa-bajnokságra kiutazó román kardválogatottnak. Mezey Gyula már 1931-ben kerületi ifjúsági törbajnok, az országos bajnokságok rendszeres résztvevője, remek eredményekkel. Hintz György tehetségét már a húszas évek elején felfedezték, számos verseny győztese. Öccse, Gábor, gyermekkorától vívott a KAC-ban, ám a háború megtörte karrierjét, gyógyszerész-tisztként családjával a háború miatt többször költöztek. Kökössy Mihály és Guráth Béla a harmincas években tűnt fel, és hamarosan az országos bajnokságok élmezőnyébe kerültek. A második világháború után is vívtak, 1952-ben tagjai az olimpiára kiutazó kardválogatottnak.

¹¹Losonczy (KAC) Románia 1933-ik évi kardbajnoka, Marinescu (Bukarest) a törbajnok. In Ellenzék, 1933. június 7.

A húszas és harmincas évek nehézségei után a második bécsi döntés 1940-től a nyugodt felkészülést biztosította. Megváltozott a közigazgatás, a kolozsvári sportot felkarolta a magyar kormány, felújították a sportlétesítményeket. A KAC vívói szempontjából is fontos



A „Schenker-kupa” győztes KAC csapata (1930 körül). Balról: Losonczy, Kökössy, Schenker, Szele, Mezey, Hintz György

volt ez a változás, hiszen lehetőségük nyílt versenyezni Magyarország legjobbjaival. A második bécsi döntés ünneplésére sportünnepélyeket rendeztek, ennek egyik mozzanata a RAC (Rendőrtiszti Atlétikai Club) nagyváradi és kolozsvári fellépése volt 1940 novemberében. Egy hónappal később a Honvéd Tiszti Vívó Klub (HTVK) látogatta meg Kolozsvárt nagynevű vívóival. A Honvéd csapatból nem hiányoztak Kovács Pál, Maszlay Lajos és Berczelly Tibor olimpiai és világbajnokok. A KAC vívói számára óriási lehetőség nyílt ilyen klasszis sportolók ellen versenyezni, a kolozsvári közönség pedig nagy számban követte az eseményt.¹²

A második bécsi döntést követő 1940–1941-es átmeneti idényben az erdélyi labdarúgó csapatok az első osztályba való feljutásért küzdöttek. A korabeli szabályok szerint a két erdélyi helyért a Nagyváradi AC, a Nagybánya, a Marosvásárhelyi SE és a Sepsiszentgyörgyi Textil harcolhatott. Csak hogy a szövetség érdekei megkívánták a kolozsvári élvonalbeli részvételt, így a szövetség a pályán elért eredmények helyett a nagyváradi és a kolozsvári érdekeket szem előtt tartva bejelentette: a csoportjában fölényesen diadalmaskodó NAC osztályozó nélkül felkerül az első osztályba, a másik feljutó helyért selejtező négyesbe pedig a kolozsvári csoport harmadik helyezettjét, a KAC-ot veszik fel. A végül egyenes kieséses rendszerben bonyolított rájátszás során (nem meglepő módon) a KAC diadalmaskodott.¹³

A magyar bajnoki rendszerben töltött három teljes idény (1941–1942, 1942–1943, 1943–1944) során a KAC folyamatosan javuló teljesítményt mutatott: bemutatkozásképp a tizenhat csapatos bajnokságban a kiesést hajszállal megúszva tizenharmadik lett, a második idényben a tizedik, a harmadikban pedig az előzetes várakozásokat messze felülmúlva a harmadik, úgy, hogy csak rosszabb gólaránya miatt maradt el a második Ferencvárostól.

Az első osztályban a mérkőzéseket füves pályán kellett játszani, ezért 1941. szeptember 28-ra elkészült a sporttelep teljes felújítása. Az avató ünnepet a KAC–Ferencváros bajnoki mérkőzés jelentette, épp harminc évvel a városi sporttelep megnyitása után. Ez pedig Kolozsváron az év sporteseményének számított. Érdekesség, hogy az élvonalbeli szereplésnek köszönhetően a „derbikre” az átlagosan 2000-es nézőszám csaknem 10 000-esre ugrott.

A labdarúgó csapat meghatározó egyénisége volt az ügyintéző Boga Ödön. Intézőségéből vitte a KAC elnöki posztjáig, emellett a kolozsvári adóhivatal vezetője volt. Első számú munkahelyén betöltött magas pozíciójának köszönhetően hatékonyan segíteni tudta a klub működését, cserébe pedig az adóhatóság számára erős képviselőt harcolt ki a

¹² *Kitűnően szerepeltek a KAC vívói a világ legjobbjai ellen is.* In Ellenzék, 1940. december 16.

¹³ Nemzeti Sport 1941. május 29.

vezetőségben: 1943-ban például két adóhivatali képviselő is helyet kapott a tiszti karban. Növekvő befolyására jellemző, hogy amikor 1944 júniusában vita támadt a Kolozsvár–Ferencváros kupadöntő visszavágójának helyszínéről, részben az ő érdeme volt, hogy sikerült az erdélyi városba „intézni” a találkozót.¹⁴

Az 1943/44-es labdarúgóidény a legnagyobb sikereket hozta az erdélyi sportélet számára. A Nagyvárad AC megnyerte a magyar bajnoki címet, a KAC pedig a harmadik helyen végzett – gyengébb gólaránya miatt vesztette el a második helyet a Ferencvárossal folytatott küzdelemben. A csapat nagyszerű játéka Opata Zoltán edző munkájához fűződött. A korabeli sportsajtó szerint „az ország sajtójában egyre inkább visszatérő divat lett a kolozsváriakról írni. Érthető, hiszen miután az előző két bajnokságban mindannyiszor az utolsó métereken – ha nem éppen centimétereken – sikerült megkapaszkodnia az élvonalban a lelkes, fiatal gárdának, most már a bajnoki dobogót, valamint a kupadöntő bejáratát döngeti!” Az elismerő cikkek egyaránt dicsérték a játékfelfogásban óriásit fejlődött játékosokat, de még ennél is hangzatosabban a sikerek fő kovácsát, Opata Zoltán edzőt... „Elnyerte a szakemberek és a sajtó tetszését a kacisták ugrásszerűen feljavult játéka, s mennyire az egész város sajátjának érezte a nem nagy nevekből, de összetartásból, fegyelmezettségből, elszántságból máris csillagos jelesre vizsgázottakat.”¹⁵



Opata Zoltán

A KAC a Ferencvárossal a bajnokság végéig küzdött a második helyért. Nagy meglepetésre a KAC az utolsó fordulóban vereséget szenvedett a debreceni „testvércsapattól”, melynek következtében a debreceniek elkerülték a kiesést. Ezt a vereséget a KAC busásan megfizette: a bajnoki ezüstérmével. Miért? Egy évvel korábban, amikor a KAC-ot az első osztályából való kiesés fenyegette, az utolsó fordulóban épp a debreceni csapattal játszott döntetlent, s így megőrizte helyét az NB 1-ben. Az akkori íratlan szabályok szerint pedig a „kölsön pontot” vissza kellett adni.

Reményt jelentett a kolozsvári csapat számára a Magyar Kupa döntője, ahol az ellenfél ismét a Fradi volt. Az első mérkőzés döntetlenre végződött, a kolozsvári újrajátszást viszont a KAC elvesztette 3-1 arányban. A szurkolók viszont nem panaszkodhattak, hiszen a csapat a következő idény egyik esélyesévé lépett elő. Sajnos a negyedik forduló után, a háború miatt, a bajnokság megszakadt.

A két világháború közötti időszak szép eredményeket hozott a KAC számára teniszben is, az egyesület tenisz szakosztálya Románia legerősebbje volt. A fellendülőben levő sport Kolozsvárra „csalta” az akkori teniszvilág néhány csillagát. Itt járt - nemzetközi találkozók keretében - William Tilden, az 1920-as évek kiváló teniszezője, aki hétszer nyert US Open-t, háromszor diadalmaskodott Wimbledon füvén, az amerikai csapattal pedig hétszer nyert Davis-kupát. A kolozsvári pályák vendége volt Henri Cochet is, aki 1928–1930 között a teniszezők világranglistáját vezette. Ötször győzött egyesben a francia nyílt teniszbajnokságon, kétszer Wimbledonban, egyszer pedig az amerikai nyílt teniszbajnokságon. Többször versenyzett Kolozsváron Kehrling Béla is, a magyar teniszsport kiemelkedő versenyzője. Kehrling a magyar sport egyik legsokoldalúbb alakja volt: 20 éven át nem talált legyőzőre a magyar bajnokságon, egyesben 16, párosban 19 bajnoki címet nyert. A tenisz mellett négyszer volt válogatott labdarúgó, emellett tagja volt az 1926-ban a világbajnokságon győztes asztalitenisz-csapatnak. A negyvenes évek elején a KAC-ban

¹⁴ Ellenzék, 1943. június. 9.

¹⁵ Részletek László Ferenc *Ezredvégi arcképcsarnok (10/1'')* Ezüst- és bronzérmes úton írásából. In Szabadság, 2000. augusztus 24.

figyeltek fel a nagy tehetségű Pusztay Bélára, ugyanakkor a kolozsvári versenyek rendszeres résztvevője volt Asbóth József, aki 1947-ben a francia nemzetközi bajnokságon férfi egyesben győzött.

A KAC-nak erős úszó- és vízilabdázó csapata volt. Bereczky Apollónia a 400 méteres vegyes úszás országos bajnoka volt, az ifik között ekkor szerezték első sikereiket a későbbi olimpikon vízilabdázók, Sarkadi Árpád és Jordáki Béla. A vízilabdacsapat kapusa volt a vívó Guráth Béla, aki híres volt „lapátméretű” tenyeréről.

A számos nemzetközi siker ellenére az elvesztett második világháború után berendezkedő kommunista vezetés felszámolta a kolozsvári magyar sportegyesületeket. A leigazolt versenyzőket „szétszórta” a létező, illetve az újonnan alapított egyesületekhez. KAC-os sportolókra és Kolozsvári Korcsolyázó Egyletes korcsolyázókra épült a Haladás (Progresul). A fiatalabb, még egyetemista sportolók beiratkozhattak a Bolyai Egyetem egyesületébe, a BEAC-ba. Számos idősebb vívó is vállalt itt sportszervezői, sportvezetői munkát, ugyanakkor tovább versenyezhetett a BEAC színeiben. A labdarúgók egy része a Vasasban (Ferarul) folytatta, majd szétszóródtak nagyobb egyesületeknél.

A Kolozsvári Atlétikai Club hatvanéves története során túlélte közhatalomváltásokat, gazdasági kríziseket, belső viszályokat, anyagi nehézségeket. Az első világháború utáni nehéz években az egyesület újjászületett, Erdély talán leghíresebb sportegyesületévé nőtte ki magát. Viszont a kommunista rendszer fejtelten és logikátlan döntéseinek következtében erőszakosan felszámolták a klubot, számos vezetője nehéz helyzetbe került. Dr. Somodi Istvánt a kommunista rendszer 1945 után teljesen kizárta a sportéletből, kapitalista bankosnak, kizsákmányolónak titulálta, emiatt még a nyugdíját is elvették, és kitiltották a sportpályákról. A KAC viszont fogalom maradt azóta is, és várja a szebb időket, az újjáalapítást.

IRODALOM

ÁROS K.: *Erdélyi magyar sportolók az olimpiákon*. Szentendre, Szabó Károly magánkiadása, 2002.

KILLYÉNI A.: *Az ő neve csillag a magyar sport egén. Dr. Somodi István emlékalbuma*. Kolozsvár, Apáczai Csere János Baráti Társaság, 2008.

KILLYÉNI A. (szerk.): *A kolozsvári vívás képes története (1818-1976)*. Kolozsvár, Apáczai Csere János Baráti Társaság, 2009.

KUSZKÓ I. (szerk.): *A Kolozsvári Athletikai Club I. Évkönyve*. Kolozsvár, Közművelődés Irod. Int. Könyv- és Köznyomda, 1886.

KUSZKÓ I. (szerk.): *A Kolozsvári Athletikai Club II. Évkönyve*. Kolozsvár, Közművelődés Irod. Int. Könyv- és Köznyomda, 1888.

KUSZKÓ I. (szerk.): *A Kolozsvári Athletikai Club III. Évkönyve*. Kolozsvár, Közművelődés Irod. Int. Könyv- és Köznyomda, 1890.

MEZŐ F.: *A sport a humor tükrében*. In Testnevelés, 1939. augusztus, 647- 672.

PLUHÁR I. (szerk.): *Magyarországi sportegyesületek története*. Budapest, Közérdekű Könyvkiadó Vállalat, 1942.

SIKLÓSSY L.: *A magyar sport ezer éve*, III. kötet. Budapest, Országos Testnevelési Tanács, 1929.

SOMODI I.: *Athletikai évkönyv*. Kolozsvár, Lepage Lajos Könyvnyomda, 1922.

Veszélyes kapcsolatok

Házassági tanácsadás a biopolitika korai diskurzusa és gyakorlata Magyarországon

Dangerous liaisons

Marriage counselling as an early discourse and practice of biopolitics in Hungary

Szegedi Gábor doktorandusz

Közép-európai Egyetem (Central European University)

gszegedi@gmail.com

Initially submitted October 05. 2012; accepted for publication December 15, 2012

Abstract:

A tanulmányban a magyarországi házassági tanácsadás illetve a házasságelőtti orvosi vizsgálatok története kerül bemutatásra a huszadik század eleji kezdetektől az 1950-es évek elejéig. Foucault, Agamben, és Esposito munkásságára támaszkodva, és biopolitika elméleti kereteiből kiindulva, amellet érvelek, hogy a házassági tanácsadás/vizsgálatok diskurzusa és gyakorlatba való átültetése az egyik első és jelentős biopolitikai-regulatív törekvés Magyarországon. A modern magyar állam történetének egyik első olyan kötelező egészségügyi vizsgálata volt ez, amely a társadalom egy jól meghatározott, és igen jelentős létszámú csoportjára terjedt ki, és amely az esposito értelemben vett társadalmi immunizáció megvalósítását tűzte ki céljául. A házassági vizsgálatok kötelező és tiltó hatállyal való bevezetése Johan Béla nevéhez köthető, de az intézmény más, kevésbé beavatkozó formában történő bevezetését először az eugenika pártolói, illetve a nemibetegségekkel foglalkozó orvosok kezdeményezték, és az ügy a társadalmi elit szinte egyöntetű támogatását élvezte. A házassági vizsgálatok rendszere az ötvenes évek elejéig működött, és mind személyi mind a diskurzus szintjén komoly folytonosság mutatható ki az 1945 előttiékkal.

Keywords: marriage counselling, premarital health examinations, venereal diseases, eugenics, biopolitics

Kulcsszavak: házassági tanácsadás, házasság előtti orvosi vizsgálatok, nemi betegségek, eugenika, biopolitika

I Marriage Counselling – a definition

I use the term “Marriage counselling” with reference to a medical discourse and practice that encompasses a broad range of phenomena, including:

- the provision of sexual, emotional, legal, eugenic and moral advice to couples or adult individuals, mostly before marriage
- advice on birth control
- advice on how to avoid venereal diseases
- and the provision of pre-marriage medical examinations – tests for Venereal Disease (henceforth: VD), tuberculosis (TB) and other diseases or “abnormalities”

I call it a medical discourse because the driving force behind a large part of the literature on marriage counselling was produced by medical experts, most authors (even non-doctors) employed health-based reasoning (e.g. the dangers of tuberculosis, VD or hereditary diseases), and the actual marriage counselling was carried out in a medicalised setting.

The idea of marriage counselling dates back to the second half of the 19th century with pre-marriage health checks introduced in a number of states of the United States and with a related public health discourse appearing in many European countries. In the first half of the 20th century marriage counselling, either in a voluntary or in obligatory form, was introduced in many European countries, including Denmark, Sweden, Germany, Austria, Yugoslavia, France, Turkey and Hungary.¹ The discourse of marriage counselling in most countries grew out of fears of degeneration and the eugenic conviction that the population of the country needed management from above in a qualitative sense. Marriage counselling was seen as an effective way to inform the “ignorant” or “irresponsible” masses about the dangers of diseases handed over to their children.

The emergence of marriage counselling first as a concept and later as a hotly contested, but widespread practice in Hungary is linked primarily to the ideas of population policy, which encompasses a preoccupation both with moral and physical degeneration, and a drop in birth rates, which is seen as a cardinal problem for national survival where only a eugenically-motivated practice can turn the trend around. Marriage counselling in the interwar German literature – which was decisively influential for Hungary – is coined either as “Eheberatung” (marriage counselling) or as “Sexualberatung” (sex counselling), and the differentiation often indicates whether counselling included a conscious attempt at a reform of sexual morals (as exhibited for example by Magnus Hirschfeld Institute for Sexual Research) or, even if it happened less consciously in practice, the objective was more set on the avoidance of diseases or an improvement in reproduction both in terms of quality and quantity.

In Hungary, however, there is almost exclusively *Házassági tanácsadás* (marriage counselling), which means providing advice on venereal disease, other infectious diseases and/or eugenic issues, and carrying out pre-marital medical checks with the above-mentioned

¹ This article does not allow for a thorough comparison of the Hungarian case with other European (or non-European) countries but it can certainly be laid down the Hungarian discourse did not exist in a vacuum with the German and Austrian discourses providing the most profound influence but Hungarian medical experts paid attention to the marriage counselling practices and VD-related legislation of other countries of the region (e.g. Bulgaria, Czechoslovakia or Yugoslavia) and whenever premarital health checks were introduced in other countries (e.g. In France in obligatory form in 1942), these were echoed in Hungarian medical journals.

aims, whereas *szexuális/szexszuális tanácsadás* (sexual counselling) was left mostly to a politically marginalised, social democratic/communist, urban group of intellectuals with basically no institutional background to further their aims. What is striking, however, is the continuity of *házassági tanácsadás* after 1945 both in terms of personnel and in terms of body political aims and ethos; what was beforehand an public health policy forming an unseparable part of the pronatalist and eugenicist ideal of the Horthy regime, could be taken over, without any need of actual transformation or modification, as a public health goal of the postwar regimes. Marriage counselling continued with the same intellectuals and doctors without much interruption in 1945, while sexual counselling, even though it had been on the flag of the left-wing parties, liberals and medical experts in the 1930s, was not raised again in postwar Hungary and instead of moving towards sexual liberalism in, let's say, Wilhelm Reich's manner, body disciplinary action continued in a similar vein as in the Horthy regime, with biopolitical convictions unshaken and feeding into the quest of building a new state and society.

In this essay I will sketch an outline of marriage counselling in the first half of the 20th century in Hungary in order to exemplify how left-right shifts and system-changing cataclisms did not affect the continuity of a discourse and practice that was founded on a biopolitical framework that I see as a defining paradigm of the modern Hungarian state.

II. Marriage counselling and the framework of biopolitics and immunisation

Michel Foucault's concept of biopower, as explained in *The History of Sexuality: Volume I*. (1978), is a starting point for my analysis. According to this theory, at the end of the 19th century there was a major transformation in the concept of "right over life and death": whereas before the sovereign exercised this right primarily through the death penalty and via waging wars, with the emergence of a greater importance for the concept of *population* this was transformed into a dual power:

1. Human body politics – in this form of politics the human body is treated in a machine-like manner, where the sovereign seeks its welfare (to serve its own legitimacy) and at the same time aims at the maximisation of the efficiency of this body whereby the body becomes a subject of constant regulation.
2. Biopolitics of the population: this second form of right over life and death deals with the biological processes of life on the level of the population as it aims at controlling the processes, actions, events that influence characteristics of the population that can be statistically demonstrated: births, deaths, marriages, level of health, life expectancy, etc.

This dual power adds up to the concept of *biopower*, which is used both to regulate human bodies individually and to achieve goals in terms of the population (Foucault 1978: 139-141).

Giorgio Agamben, one of the most influential thinkers on biopower, in his book, *Homo Sacer*, (1998) put biopower in a new context, emphasising the fact that modern man's existence is defined by the concept of the "homo sacer", man, who is on the one hand present and alive, but has been rendered politically dead by the act of the "ban", which is an exclusion of society. Agamben therefore sees the concentration camp as the biopolitical paradigm of our age, as everyone (even in liberal democracies) can be lifted from society and stripped from a spiritual life and political existence, reduced purely to "bare life." With the introduction of the state of emergency the "unalienable rights" can be alienated from man if it is deemed necessary for the protection of the state or the (organic) community (Agamben 1998).

I also turn to Roberto Esposito and his "immunisation paradigm" when discussing biopolitics. As Esposito expounds, immunisation is "a negative (form) of the protection of

life. It saves, insures, and preserves the organism, either individual or collective, to which it pertains, but it does not do so directly, immediately, or frontally; on the contrary, it subjects the organism to condition that simultaneously negates or reduces its power to expand. Just as in the medical practice of vaccinating the individual body, so the immunisation of the political body functions similarly, introducing within it a fragment of the same pathogen from which it wants to protect itself, by blocking and contradicting natural development” (Esposito 2008: 46) .

Esposito's concept of immunisation provides an excellent insight into how the modern, biopolitical state exercises the regulatory functions that Foucault delineated. Immunisation on a social level can mean removing the “biologically undesirable” elements of society by putting them to death; this, both for Esposito and for Giorgio Agamben – for whom the concentration camp and a permanent state of emergency was the defining paradigm of modern biopolitics - is embodied in the Nazi State to a negative extreme. In Nazism the confirmation of life entails the denial of life to those, who are deemed to exist only bodily and not possess any “spiritual value” (Agamben 1998).

Immunisation for Esposito can function both on the level of the collective and the individual and in my interpretation marriage counselling can be seen as a mechanism of immunisation exactly because of its effect that “negates or reduces the power of the organism to expand.” Marriage bans based on health reasons, - be that on the basis of tuberculosis, venereal disease, eugenic “conditions” or else - similarly to sterilisation, are intended to remove certain individuals from the collective's natural system of procreation. If some are restrained in their capacity to procreate, then society is believed to be “contained” from dangerously diseased spouses and offspring. By a prohibition on marriage for some, the organic body of society is seen as protected, along with the institutions of “marriage” and “family” (Esposito 2008). The Hungarian Marriage Law of 1941 was biopolitical not just because of the introduction of marriage counselling but because of the ban on marriages between Jews and non-Jews. This latter clause was more prohibitive because it excluded a group from the organic development of the collective, the “nation”, a large body of individuals not just temporarily, not just until their bodies were ready for procreation, but for good – going with a vitalist example, the organism rejected a part of the body that once formed an inseparable part of it. The anti-miscegenation clause, which created a “homo sacer” in Agamben's manner and constituted the alienation of the Jews from unalienable rights (their becoming “homo sacer” in the end of the 1930s and early 1940s contributed significantly to the ease with which they could be transported to concentration camps in 1944), however, did not emanate from the medical discourse that produced marriage counselling. Therefore, with the change of regime in 1945 the racial clause was cancelled, along with all other racist laws of the Horthy and Arrow Cross regimes. Marriage counselling, however, (as well its propagators) remained a policy until the early 1950s and the discourse was not discredited even afterwards. Moreover, it returned in a different, less directly invasive form in the 1970s. Anti-miscegenation, it can be argued, was specific to the right-wing regime of the pre-1945 era, but the continuity of marriage counselling shows how the logic of immunisation persisted in a biopolitical framework that aimed at the regulation of the body of the collective and the containment of the bodies of certain individuals in order to attain an improved health of society.

Esposito also maintains that “all civilisations past and present faced (and in some way solved) the needs of their own immunization, but that it is only in the modern ones that immunization constitutes its most intimate essence.” (Esposito 2008: 44-45) I would like to put forth that in Hungary the advent of modernity in a biopolitical sense, when immunisation becomes the essence of civilisation, can be associated with the establishment of the logistics

of public health (especially in rural areas) and with the professionalization of the control of venereal disease and other contagious diseases – this, I would argue, gained strong footing in the first half of the 20th century. The idea of marriage counselling was an important one in this regard. It was one of the first – and, as exhibited by the existing sources, one of the grand – attempts to screen (in a compulsory manner) a whole age cohort of the population Hungary, with the aim to “removing” or “isolating” those, either for good or for a limited amount of time, who were seen as potentially compromising the overall health of the body of the nation.

III. The origins of the idea of marriage counselling

Marriage counselling as a concept appeared in Hungary as an import from other European countries and the U.S. and was first raised by those, who in the early 1900s embraced the fashionable idea of eugenics. The eugenics movement in Hungary gained foothold fairly early, keeping up with the development of the international eugenics movement. The appearance of the discourse of eugenics can (partly, but not just because of the *eugenika-vita* /eugenics debate/ of 1911) be linked to the emergence of the journal *Huszadik Század* (Twentieth Century) which included in its self-definition “progressive” and “rationalist” and, not by chance, started its first issue in 1900 with a “Spencerian salutation” – a short letter dated September 1899 from Herbert Spencer, to the leftist-progressive founder and editor-in-chief Oszkár Jászi, which Spencer introduced with the sentence, “I rejoice to learn that you propose to establish a periodical having for its special purpose the diffusion of rational ideas, — that is to say, scientific ideas, — concerning social affairs.” (*Huszadik Század*. Vol.1 (1900) No.1.: 1)

In the course of the the *eugenika-vita* of 1911, which was initiated by and reported on in the journal *Huszadik Század* ², Hungarian eugenicists soon developed their own set of arguments. It was a contested issue at the 1911 debate whether Hungarian eugenics should follow foreign examples or pioneer its own path, with some prominent eugenicists like István Apáthy or József Madzsar arguing for the latter and the internationally well-connected diplomat, Géza von Hoffmann, reasoning that ideas from abroad need to be implemented in Hungary (Turda 2006: 185-186). Hoffmann in fact, together with the then young geographer Pál Teleki provided the main link for the German-Austrian-Hungarian “international alliance” of eugenicists that evolved during WWI and was fostered mostly through the private links between members of the German Race Hygiene Society and interested intellectuals and politicians from Austria and Hungary (Weindling 1989: 303)

The appearance of Teleki and Hoffmann showed a shift in political terms: the progressives of the *Huszadik Század* group were in the course of the 1910s gradually marginalised by those, who thought in race hygiene terms and were associated with the political Right. The idea that racial hygiene / eugenics should be associated with the right-wing and, as a result, is necessarily infused with the racism of the extreme right, is a very persistent theme not just in German and English literature, but in Hungarian scholarly language, as well. In a 2009 essay in the periodical *Magyar Tudomány* (Hungarian Science), Gábor Palló (2009: 714-727) refers to the establishment of the a Racial Hygiene and Population Policy Association in 1917 and sees Teleki's appointment as President as a step on the path towards a racialised view on eugenics, saying “Eugenics slowly went over from the of meek society-improvers (*jámbor társadalomjobbítók*) into the hands of right-wing and then extreme right-wing politicians.” Here the “meek society-improvers” most probably refers

² For the details of the debate see: Turda, Marius. The First Debates on Eugenics in Hungary, 1910-1918. In: *Blood and Homeland: Eugenics and Racial Nationalism in Central and Southeast Europe, 1900-1940*. pp. 185-221. Budapest: CEU Press, 2006.

to the non right-wing “progressives”, who were loosely or more closely connected to the journal *Huszadik Század* (like Jászi or Madzsar), and who also had a wide range of ideas on the implementation of eugenics – just like those, nationalistically inclined. Palló's remark reveals a view that is similar to what had been furthered by a number of historians with relation to Weimar eugenics and which was later challenged by Atina Grossmann in *Reformings Sex* (Grossman 1995), Michael Schwartz in *Sozialistische Eugenik* (Schwartz 1995), and by Annette F. Timm in *The Politics of Fertility in Twentieth Century Berlin* (Timm 2010), all arguing that the Left/Progressive and Right-Wing/Eugenicist/restrictive divide did not exist in Weimar, as both sides had agreed on a “motherhood-eugenics” consensus and were moving within a *Bevölkerungspolitik* (population policy) framework. This, slightly naïve (and/or biased) view of a right-wing eugenic horror versus the non-right wing social engineers, the “jámor társadalomjobbítók”, closes a blind eye to the underlying, biopolitically founded convictions that linked together these groups.

Hoffmann and Teleki are interesting cases because they show how international, mainly German ideas on eugenics appeared in Hungary in the early twentieth century. Likewise, Hoffmann, as an established expert of eugenics (especially through his book on American eugenics) influenced the discussion in Germany (Weindling 1989: 392). Hoffmann was first the vice-consul of Austria-Hungary in Chicago and then became consul in Berlin, and he not only joined the Berlin chapter of the German Hygiene Society but in 1914 he is noted to have demanded setting up in Germany a national institute for eugenics (Weindling 1989: 240). Hoffmann, as he was good friends with several German racial hygienists and had a great deal of knowledge about American negative eugenics measures, only returned to Hungary in 1917 to father the establishment of the Hungarian Eugenics Society. In his article, *Eugenika* (Hoffmann 1914: 91-106), Hoffmann mentioned, amongst institutionalisation and sterilisation, marriage bans as one of the key elements of negative eugenics, citing the 10 states in the United States as examples where this had been implemented. Hoffmann emphasised that such marriage bans for people that were “a burden for society” (including of course those with VD) were not necessarily useful from a practical point of view, as their implementation could not always be carried out perfectly, but they were ideal for propagandistic purposes, “better than thick volumes or a whole army of pamphlets” for educating the population about the principles of race hygiene. Hoffmann also added that it was “one of the theoretical demands of race hygiene that sooner or later all individuals with the intent to marry be examined by a doctor and only those shall receive a marriage permit, who are deemed by the doctor as capable of becoming parents.” (Hoffmann 1914: 101-102) Hoffmann, at the same time, acknowledged that Hungary was clearly not ready for the introduction of such intervention into private matters (even though, as he put it, “it is unnecessary eagerness to talk about the freedom of the individual and similar things with relation to the scum of society”) and said that pre-marital checks, as well as sterilisation was just a theory (at the time) and not the only solution and not for every nation – he had to add this, because, as he noted, many understood his report on these institutions of US race hygiene (his 1913 book that was published in German), as the only and immediately applicable method to introduce race hygiene into a society (Hoffmann 1914: 103).

Hoffmann's article in fact mentioned that the Hungarian Natural Science Society had sent a petition for pre-marital health checks to the Government in 1913 – and warned that most probably it was too early to send in this petition because even those, who would become well-disposed to race hygiene, might be scared away if things started up in such a rush. Hoffmann also gave a first description of *házassági tanácsadás* (marriage counselling), naming the US and the city of Dresden as two examples where this already was taking place: in his description *házassági tanácsadás* meant that the individual explained to a doctor

everything s/he knew about the medical history of both families and the doctor gave a recommendation whether to pursue the marriage or not (Hoffmann 1914: 105-106).

Aside from Hoffmann, the active, high-profile diplomat, it was a young and talented politician, Pál Teleki, who played an active and important role in introducing the concept of marriage counselling to Hungary. Teleki was Prime Minister in Hungary twice, first in 1920-1921 and then in 1939-1941, and was controversial as a political leader. He was blatantly Anti-Semitic and it was under his first term in 1920 that the Numerus Clausus³ (the first piece of interwar legislation in Europe directed against Jews) was adopted and the anti-Jewish legislation in Hungary charged ahead with full speed under his second term as Prime Minister. At the same time he made serious efforts to keep Hungary out of the war in 1940/41 and was deeply unsettled by the growing Nazi and pro-German settlements, especially after the two Vienna Awards, where, under German and Italian arbitration, Hungary regained parts of its territory lost in 1920. It was also under Teleki's second term that in April 1941, mostly due to the eagerness of Governor Horthy and of his advisors to regain additional territories (this time from Serbia), Hungary agreed to join the Axis in the invasion of Yugoslavia, despite Teleki's strong opposition to the endeavour. Teleki, foreseeing the defeat of Germany in the war and knowing the ramifications for Hungary, decided to commit suicide partly as a sign of desperation and partly to send a message to his Governor and to Hungary.

Teleki is therefore even now seen both as a tragic statesman and as controversial, right-wing authoritarian politician. As a young man, however, he was well-involved in eugenics and not just in a theoretical way (as Hoffmann) but also as an official during World War I. He got his intellectual impetus to move towards eugenics from Alfred Ploetz personally, who was almost 20 years his senior and with whom he had regular contact with regards to scientific work (Ablonczy 2004: 15). In Huszadik Század Teleki wrote a long introductory note about the newly launched journal *Archiv für Rassen- und Gesellschaftsbiologie*, analysing the journal's first article by Ploetz (Die Begriffe, Rasse und Gesellschaft und die davon abgeleiteten Disziplinen) in more detail.

Teleki attended the International Hygiene Congress in Dresden in 1911 (he was the only Hungarian participant) and in 1914 he was asked by Apáthy to be the first President of the Hungarian Race Hygiene committee (Ablonczy 2004: 15-16). Although the war made it difficult to progress with the cause of race hygiene, Teleki was trying to keep up the work of the Committee and started cooperation with Géza von Hoffmann.⁴ Together with Apáthy they founded the Population Policy and Race Hygiene Association in November 1917, where, again, Teleki became the President. In the same year, but a few months earlier (in June) young Teleki was appointed as President of the National War Care Agency, where apparently he tried to accomplish race hygiene goals, as shown in his September 1917 *Körlevél az Eugenikáról* (Circular on Eugenics), which was sent by his National War Care Agency to all institutes and job agencies. In this Circular Teleki pointed out that it was crucial to keep in mind race hygiene principles when allocating jobs for the individuals, who became disabled by the war. Five issues were highlighted: to keep as many people in the countryside, as urban life spurs people to limit family size and there are a number of negative effects connected to the lifestyle in large cities⁵; to advise people against choosing an intellectual career, as from a

³ This Law No. XXV of 1920 intended to set a limit to the percentage of Jews being admitted to universities.

⁴ Ablonczy calls Hoffmann Teleki's "Lucifer".

⁵ This is in accordance with contemporary ideas on the industrialised societies living in large cities, which appeared similarly in Germany. See: Sauerteig, *Krankheit* (1999), pp.44-46.

population policy point of view this is negative since such families also die out sooner or later; to enhance the love of the family for each disabled person and to point out the beneficial effect of large families; to give moral lectures against VD and alcohol; and to make clear that the injury resulting in disability will not affect the quality of the offspring in a negative way. To the last point Teleki added, however, that there might be other illnesses that are hereditary but in order to give advice on the avoidance of such marriages a properly trained doctor would be needed (Teleki 1917: 169-171). All in all, the Circular, which was intended for a large number of officials dealing with disabled soldiers, sought aims much more related to a general framework of *Bevölkerungspolitik* rather than eugenics, and the emphasis on marriage was pro-natalist and quantitative, with no strong indication to introduce any marriage bans or limitations for the “unfit”.

Teleki, Hoffmann and Apáthy all worked together to organise a conference on racial hygiene to which German and Austrian race hygienists were invited. The conference was to take place in Budapest in September 1918. Among invitees were Max von Gruber from the Munich Racial Hygiene Society, Weinberg and Wilhelm Hecke from Austria (Weindling 1989: 303) (Ablonczy 2004: 18). The conference did not take place because of the events of World War I, but the cooperation among German, Austrian and Hungarian experts up until 1918 in race hygiene was remarkable partly because of the “victory” or German-type race hygiene in Hungary and also because it indicated that in the German-speaking countries there was interest in the internationalisation of racial hygiene and the seed fell on fertile soil in Hungary, not just because early twentieth century eugenicists became well-disposed to German racial hygiene but also because these were ideas (and contacts) that could be used for eugenics and racial policies (and to connect these two) in the interwar years in Hungary.

Marriage counselling also advanced in the second decade of the 20th century from the antivenereal discourse. In 1913, on the initiative of, amongst others, members of the Hungarian *Országos Közegészségügyi Egyesület* (National Public Health Association - OKE), the *Venereás Betegségek Elleni Országos Védő Egyesület* (National Protection Association Against Venereal Disease) was formed. Its activities were disrupted by the outbreak of war. However, in the course of the war, partly because of the increased VD rates, a doctor of OKE, Lajos Nékám, organised a similar association called *Nemzetvédő Szövetség a Nemibajok ellen* (Association Protecting the Nation against VD) in 1916. Nékám, then Director of the Dermatology and Venereal Disease Clinic of Budapest Medical University, was appointed as Government Commissioner for VD and the *Nemzetvédő Szövetség a Nemibajok ellen* held a conference, which took place spring 1917 and where marriage counselling was first mentioned in relation to being a solution for VD. It was József Guszman, a VD expert, then *privatdozent* at the Budapest Medical University, who presented the case and declined the option of introducing it in an obligatory fashion – and there was a general agreement on this among the members of the conference - but advised that health reports could be exchanged among the spouses-to-be so that everyone had access to information about the health status of the other (Népegészségügy: 1925).

As seen from the above, marriage counselling as a discourse was picked up by a select group of intellectuals in the first two decades of the 20th century but it did not emerge as a serious endeavour until the end of World War I. There were intellectuals, who believed that, either from a eugenic or from a contagious diseases point of view, it would be useful to introduce some kind of „advice” to young couples about to marry, but most either thought that the time was not ripe and first a profound educational phase was needed, or that such a serious intervention into the private affairs of couple selection and marriage was not legitimate at all.

The end of World War I, however, which culminated in one of the greatest traumas of 20th century Hungary, the Treaty of Trianon, changed the way population, health and

marriage/procreation was seen by many of those, who had earlier opposed intervention into the private lives of individuals. Trianon meant that Hungary, from being a co-equal partner of a European great power, became a small, almost insignificant country, with a population smaller than that of its neighbours. Post-Trianon Hungary was also left with an immense sense of injustice that led to a revisionism - a defining element of foreign policy for the coming twenty years. Revisionism, as it infiltrated all levels and all departments of policy-making, also became a key for population/fertility policy. There was an increasing pressure to seek a radical growth in the number of births; moreover, the radical increase of "good quality" births. Hungary, seen as an island in the "Slavic ocean", needed to outnumber its neighbours and it needed to increase the ratio of healthy births in order to have the necessary force to accomplish its goals of regaining its lost territories. If one browses through the medical literature on marriage counselling starting from the early 1920s, it quickly becomes evident how the loss of territories and a sense of loss of population and the fear of the "death of the nation" (nemzethalál) influenced the surge of ideas to promote eugenically appropriate births.

IV. Interwar Hungary – marriage counselling as a discourse

In the early 1920s it was the Teleia Association, together with its eager Secretary, Aladár Emődi, which defined anti-VD work and discussed marriage counselling most extensively. Teleia, a civil anti-VD association, founded in 1893, provided free and anonymous treatment for venereal disease, and also attempted to remove the moral connotations from VD. For this reason the doctors of Teleia tried to promote sex education propaganda related to Venereal Disease only: on the one hand to educate the ignorant public about the dangers of VD and in order to change the public's view on people suffering from it. At the time Teleia broke the barrier of silence around VD in Hungary with its mere presence: the events it held, the material it produced and the treatments it provided - and this was already was an important step towards the "emancipation" of VD patients and of the anti-VD discourse.

Teleia, although it was dissolved in the aftermath of WWI, regrouped itself quickly and found powerful supporters (like Count Szerényi). It was able to secure the necessary sources for the publication of a journal that initially appeared every second month: *Teleia: Népies felvilágosító folyóirat* (Teleia: völkisch journal for enlightenment and warning). Since the archival sources from the interwar era have largely been lost, this journal of Teleia, along with other medical journals like *Egészség* (Health), *Egészségvédelem* (Health Protection) and *Népegészségügy* (People's Health Care) are key to the understanding of the marriage counselling discourse prior to the 1941 Marriage Law that triggered a plethora of publications both on theory and practice. It is mostly in these journals that the medical experts, police and government officials published their ideas concerning marriage counselling, where they reported on their foreign experiences and foreign practices. It is also in these sources that one can find the minutes of the meetings both of Teleia Association and, after 1925, the OKE.

The experts grouping around Teleia⁶ were of very different backgrounds and political convictions: there were nationalists and liberals, Jews and Christians, even nationalist Jews, and some, who seem to have been less political and mostly adjusted their rhetoric to the concurrent tide. An example is Zsigmond Somogyi, venerologist and dermatologist from the town of Paks, who is arguably the most important expert for interwar and also postwar marriage counselling. He was the head of the second actively operating marriage counselling

⁶ Meaning not just actual members of Teleia, but VD experts, who participated in Teleia's activities and supported the work of the organisation.

centre in Újpest, worked out the guidelines for VD care centres at the end of the 1920s, and was also responsible for working out the details of the marriage counselling clause for the 1940 Lex Veneris. Somogyi worked for the Újpest “settlement” of the OSZI (Hungarian Social Policy Institute), which was influenced by the British settlement movement, strongly emphasised the idea of social equality and social welfare, without the bolshevik or Social democratic overtone, of course. However, his thinking became more and more eugenic in the course of the 1930s and he was ready to accept the 1941 Marriage Law without any open or covert misgivings for the racial clause. In 1945, however, he was among the first to serve on the regrouped Anti-Venereal Committee and even in the Stalinist early 1950s is regarded as one of the key experts for VD, and has a chance to argue retroactively for his pre-1945 attitudes as leftist and progressive.

Before the launching of the journal of Teleia, the association already had published a number of short pamphlets on VD and one of them was *Az elhanyagolt nemi betegségek következményeiről* (On the consequences of non-treated venereal diseases) by Aladár Emődi (Emődi 1922), the Secretary of Teleia (*főtitkár* – the official, who effectively ran the organisation), which included a report on the activities of Teleia and also the “10 commandments of protection against VD.” Among them Emődi made a reference to the necessity of establishing a system of compulsory premarital examinations, arguing firstly that one-fifth of the marriages in Hungary were infertile, secondly that other countries had already made it compulsory. Thirdly, he added, if State and Church had the right to investigate whether the young couple was related or not or whether they were living in another marriage, these institutions were also to be given the chance to enquire whether those about to marry had a disease likely to spread, which would result in giving birth to offspring that would put a serious burden on the State and society (Emődi 1922: 25). Parallel with this publication, Teleia submitted a plea to Ministry of the Interior asking to make it compulsory for marriage officials to inform couples about the importance of premarital medical checks (Emődi 1922: 26).

There is evidence that the government made serious consideration of the issue of marriage counselling, as in the same year Aladár Fáy, Secretary of State at the People's Welfare Ministry (Népjóléti Minisztérium) authored a memorandum on behalf of the Minister, addressed to the Minister of the Interior. In this document (35.047/1923 N.M.M) the issue of marriage counselling was thoroughly discussed and it was mentioned (without reference to Teleia) that the question had been raised “from several sides.”

In February 1925 a new and influential group was created⁷, which consisted mostly of eminent venerologists (it had overlaps with the membership of Teleia) and was part of the *Országos Közegészségügyi Egyesület* (National Public Health Association - OKE), and as such had a semi-official advisory role and later on became key to anti-VD legislation⁸. The *Antivenereás Bizottság* (Antivenereal Committee – AB) of the OKE, as it had limited resources mostly due to the number of its members, was much less prominent in public propaganda than Teleia but due to its strong links to the Ministry, largely influenced policy.

⁷ Or perhaps rather re-established, as it was also within the OKE that the 1905 Anti-venereal organisation was formed.

⁸ From the People Welfare Ministry's 1925 statement it becomes clear that Teleia was also to have an official role, but the AB was intended to be in the forefront of policy-preparation: “the People Welfare's Minister (...) has commissioned the OKE to, parallel with and complementary to the Teleia Association, deal with this extremely important matter, and make suggestions.” See: Népegészségügy, 1925.

At the first congregation of the AB Zsigmond Somogyi, made a *referat* on pre-marital health checks and other prominent members like Tibor Győry, József Guszmán, Aladár Emődi and Kornél Scholtz all contributed to a discussion, which resulted in an unanimously approved memorandum. Subsequently, the memorandum was presented to the Minister, and also made public in *Népegészségügy*. When reading the contents of the memorandum itself⁹ it becomes clear that premarital checks were thoroughly considered and the authors consulted a wide range of foreign literature as well. They referred to the 1917 discussion of the issue under Nékám's time as Government Commissioner, when Guszmán submitted the memorandum, similarly rejecting obligatory health checks, with all other medical experts agreeing (including the then Minister). They cited the examples of the USA, Sweden, Denmark, Norway, England, Austria and Germany, stating that in Sweden there was compulsory notification of VD and the doctor had to inform the officials in case of marriage intent, while in the U.S. the institution existed in four states, but it was easy to go around these regulations. There were four problematic areas that, according to the authors, made it difficult to introduce the checks:

1. *Technical*: the problems of discovering both illnesses (syphilis and gonorrhoea) and the relatively high occurrence of false positive results.
2. *Legal*: the doctor would issue the certificate and thus would take over responsibility. As the majority of the urban population had at least once been infected¹⁰, no doctor would have the courage to issue certificates.
3. *Administrative*: only qualified doctors could be allowed to do it, but there was a problem of numbers. There are 75.000 marriages a year, which would mean that 50 new specialists would have to be appointed.
4. *Ethical*: even in 1925, when “one had got so used to state intervention in their private affairs”, such a decree would be deeply hated and would reduce the number of marriages.

Based on all these considerations and the foreign examples they suggested not to introduce any coercive measures until the necessary means had been made available (hospitals, doctors, etc) and the public had been properly educated. With this memorandum the question of marriage counselling made a turn towards *Eheberatung*, that is, obligatory prenuptials were dropped and the State made efforts instead to promote voluntary marriage counselling centres, to establish VD care centres, and do comprehensive sex education propaganda. In the second half of the 1920s, as the OKE AB memorandum suggested only the consideration of the exchange of doctor's certificates among couples and the introduction of voluntary marriage counselling centres, the emphasis shifted towards less coercive ways of state intervention. The idea of compulsory marriage certificates was not dropped, it remained part of the general discourse on VD and most of the marriage counselling centres that

⁹ Which appeared in June in *Népegészségügy* and was submitted by the Chairman of the OKE, Zsigmond Gerlóczy and health official Henrik Schuschny.

¹⁰ This of course was mere speculation and reflected a contemporary bias that viewed urban spaces as more “contaminated” and imagined the countryside as pure both in terms of ethical standards and, in correlation with this, in terms of VD – this is why the urban population was emphasised here. Statistically relevant (but methodologically very questionable) numbers for VD were provided after a 1928 national campaign initiated by the OKE where all doctors dealing with VD were requested to send in statistics about their patients. On the rationale for the survey see Somogyi, Zs. *Népegészségügy*, 1928: pp. 11-16 and for the detailed results, Guszmán, J in *Népegészségügy*, 1930, pp. 1108-14; 1249-57; 1333-41; 1377-1410.

operated on a voluntary basis, tried to create ways for themselves to increase the control over the counselled.

V. Voluntary marriage counselling centres

The Austrian and German voluntary marriage/sex counselling centres set up in the course of the 1920s were the models the Hungarian marriage counselling experts wished to draw upon. Hungarian medical journals regularly reported on the activities on the major centres in Vienna, Berlin or Dresden and viewed these marriage counselling centres as excellent examples of pioneer work in a new field of public hygiene. Even though some work done by these clinics (e.g. providing birth control advice) and their leftist political leanings was viewed with suspicion in Hungary, the idea of having a greater control over diseases like VD or TB and implementing eugenic ideals via the institution of marriage counselling met with widespread approval both among lay activists and medical experts. Marriage counselling, one of the core discourses of the anti-VD struggle in Hungary at the time, advanced from a discourse to actual practice by the voluntary marriage counselling centres that were set up in 1924/25. With these centres the VD experts could assess the propensity of the population to cooperate, they could spread propaganda more effectively and, preferably, also pave the road for a more controlled policy where marriage counselling could become obligatory in one way or another.

The voluntary marriage counselling centres set up in the 1920s and 1930s were almost exclusively run by the core anti-VD elite, a fairly closed group of doctors, who were either within or linked to the Teleia Association or the Antivenereal Committee. As a result, most of the centres focussed on VD, but there were some that some dealt with other marriage health issues, as well and pursued openly eugenic goals. The counselling either meant medical examinations (on the spot or forwarding the “patient” to a specialist) or providing public health-related advice on marrying options and illnesses, with particular attention to those that could affect one's future children.

What the marriage counselling centres categorically rejected was the provision of sex education and birth control advice. In this sense they embraced the *Eheberatung* that the Prussian State attempted to introduce in 1926, but while the counselling centres in Berlin in many cases had to adapt to the needs of the counselled and provide advice on “morally controversial” issues, there is no such indication in the case of Hungary. The birth control movement in Hungary was limited to the marginalised Social Democrats/Communists and urban liberal intelligentsia, and so the people attending marriage counselling sessions did not and could not hope for advice on or material for birth control in these centres. Abortion and birth control were regulated by Paragraphs 285 and 286 of the Criminal Code, with sentences of up to 2 or 3 years (if married) for the woman and the same for the abortionist doctor, but up to 5 years if s/he did it for profit. These strict rules were coupled with a conservative attitude towards sexuality, where religious attitudes set the standard. The ruling elite labelled itself “Christian and nationalist”, which in most cases meant “not Jewish”¹¹, but indicated that the teachings of the Christian churches on sexuality (and other issues) were difficult to deviate from. There were few attempts to discuss birth control, one of these was the Social Democratic Party's conference on birth control in 1932, which is documented by the book published about the presentations there (Totis 1932). The intellectuals (doctors, jurists, sociologists, journalists, writers) promoting this discussion on birth control were often

¹¹ As succinctly stated by the historian Miklós Szabó in the 1970s. See: László, Karsai. A múltnak kútja. In: *Élet és Irodalom*, 2007. Vol. 51 No. 46. 16 November, 2007.

influential individuals like the journalist Pál Ignótyus¹² or the popular writer Frigyes Karinthy¹³, or the editor Béla Totis, who was a physician and the author of bestselling books on the sexual question in the 1930s.¹⁴ Despite this lone conference and publication, a birth control movement did not unfold in Hungary, and the evidence left behind on the marriage counselling by Social Democrats and Communists indicates that their influence was very limited. The state, by contrast, promoted or endorsed Prussian-type *Eheberatung*.

The first voluntary counselling centre was set up at the initiative of Aladár Emődi as part of the free VD treatment clinic of Teleia. This Counselling Station of Teleia was located in Újlipótváros, a bourgeois district of Budapest. The second one followed suit in the same year, initiated by Zsigmond Somogyi and established within the framework of the *Országos Szociálpolitikai Intézet* (National Social Policy Institute - OSZI) in 1924 in the working-class town of Újpest. These centres focussed on VD and citizen's duties to remain healthy and to provide healthy offspring. This explains their lack of success (Teleia had to make do with 100-150 visitors annually with the rate dropping to 50 a year in the 1930s – the OSZI had a similar average) as the success rate of counselling centres with similar aims and practice was quite limited in Austria, and Germany, as well. As the Hungarian experts on marriage counselling did not embrace the more progressive ideas of the German (and Austrian) sex reform movement, there was no scope for initiatives from below and no real motivating factors for lower-class visitors to come to the centres as obligations outweighed benefits by far. The marriage counselling centres remained largely unpopular in the 1920s and 1930s and numbers increased only when voluntary was occasionally switched to “semi-compulsory”, using the local marriage clerk to send/persuade individuals to medical checks prior to marriage, as in 1928/29 in the OSZI in Újpest.

Marriage counselling focusing on racial hygiene was pursued by two organisations: the *Családvédő Országos Egyesület* (Family Protection National Association – CSOE) under the lead of Lajos Naményi between 1928 and 1932 and the *Magyar Családvédelmi Szövetség* (Hungarian Family Protection Association – MCSSZ) that was headed by Gábor Doros and provided marriage counselling from 1938 on, probably until 1944. The former had a strong list of patrons and sponsors and attempted a “whole of life” counselling that started with sex education for children and included psychological counselling for older, married couples. Its leader, Lajos Naményi, was one of the most convinced eugenicists at the time, who favoured negative eugenics to the extreme (like sterilisation of the “unfit”) as well, therefore the CSOE's aims were in many ways different than that of other marriage counselling centres. The MCSSZ attempted to introduce a very similar type of marriage counselling. It was a semi-official organisation, endorsed by much of the ruling elite of Hungary in the mid-1930s, which became quite prominent and received a great deal of official support.

¹² Jewish-Hungarian Pál Ignótyus was son of the emblematic “Ignótyus”, who edited *Nyugat*, the most influential literary journal for over 20 years and discovered the talent of Hungarian literary giants like Endre Ady or Mihály Babits. Pál Ignótyus was a journalist of liberal *Esti Kurír* but worked for *Nyugat* as well. He emigrated to England in 1938 because of the first Anti-Jewish Law.

¹³ Karinthy was one of the greatest satirical writers of his age, extremely popular in his time and still today with his

books providing caricatures of his literary contemporaries and also of urban life in Budapest in the 1920s and 1930s.

¹⁴ E.g.: *Szerelem és szaporodás*. Budapest: Népszava, 1932. or *Törvény erkölcs, anyaiság*. Budapest: Álláspont, 1933.

This coincided with the introduction of increasingly coercive (and later on: genocidal) eugenic policies in Nazi Germany. As Germany continued to be venerated for its excellence in social hygiene, the shift in marriage policies gained followers in Hungary, as well. Even though most experts dealing with marriage counselling in practice saw the new German measures as excessive and unnecessary, the Nazi example sparked debates on a number of issues and some doctors, impressed by some elements of the German social experiment, saw the new, eugenic and biological view on marriage as worthy of consideration. This explains the rise and the radicalisation of the *Magyar Családvédelmi Szövetség*, as well (which was reorganised and renamed successor organisation of the *Magyar Egyesület a Leánykereskedés Ellen* (Hungarian Association Against Girl Trade – MELE). VD-expert Gábor Doros became its chairman in the mid-1930s and marriage counselling in a broader sense was introduced in 1937. Doros and other leaders of the MCSSZ, even though they continued to cooperate with Jewish doctors like Emődi in anti-VD activities, had a markedly pro-German orientation and right-wing eugenic programme, which became increasingly anti-Semitic in its outlook after the Marriage Law of 1941.

As for the history of marriage counselling in Hungary, the voluntary counselling centres are significant because they were signposts indicating the direction of this public policy debate in Hungary. Most marriage counselling experts agreed in the early and mid-1920s that introducing obligatory marriage counselling was too early and that voluntary marriage counselling was a good first step. The public was to get used to the idea of counselling and, it was believed, that with years of good practice and marriage counselling becoming a routine activity for most individuals before marriage, obligatory counselling could be implemented on a national level. Voluntary counselling was on the one hand a test to examine how well the population would welcome this institution and on the other it was a building block in the new, national anti-VD network where VD care was envisaged to be accessible to all (both geographically and financially) and a set of screenings were to serve as entry points to stopping the spread of VD. Among the screenings, as it is exhibited by the contemporary debates, the experts put most of their hopes in premarital examinations.

The sources for the activities marriage counselling centres are based mostly on statistical data, books and journal articles written by the doctors working in these centres, there is virtually no archival material on the reports about the counselling sessions. It can only be cautiously stated based on this evidence that the relatively unpopular counselling centres operated mostly in a unidirectional way. The doctors enquired about the individual's health background, did the health checks they deemed necessary, and gave advice on marriage based on these (and based on their general social hygiene / eugenic convictions). The individual, aside from getting a diagnosis and some advice on marital health, would only receive a doctor's certificate indicating that s/he was "fit to marry" (or not) and nothing else that could qualify as tangible benefit - and most probably this made all the difference compared to the German/Austrian marriage counselling centres.

VI. Marriage Counselling: obligation and marriage bans – 1941-1952

As seen before, introducing some form of legislation on marriage counselling was one of the key issues that medical experts, eugenicists, social reformers believed would turn the public's attention to the importance of choice of partner and entering marriage disease-free. There were considerable differences of opinion concerning the details of the legislation, but it seemed logical to institutionalise a phenomenon that was already present and was seen to be an effective and progressive tool for fostering public health and eugenic selection; it needed to be put into wording on the highest possible level.

It was already in 1933 when the highest government decision-making body, the Council of Ministers, first deliberated on the possibility of introducing a law on marriage counselling. The ministers, including PM Gyula Gömbös, agreed that the question of “mental and physical selection” needed to be addressed as “the strength and health of the race was of utmost important for the development of the nation. (Hungarian National Archives 1933).” The minutes of the meeting a few pages later attest that there was a similar agreement on the means of addressing this question:

In the course of the council meeting the opinion was formed that from a nation-strengthening point of view the premarital health examination of marital partners-to-be bears value from a race development point of view. Examining this question will be the task of the Minister of the Interior, Minister for Culture and Minister for Justice (Hungarian National Archives 1933: 4).

The OKE AB, which in the 1920s was reporting to the Ministry of People's Welfare, remained an advisory board of the Ministry of the Interior (which took over the responsibilities of the former ministry in 1932). As the AB had been entrusted with providing professional input on matters related to VD and marriage counselling in the 1920s, it came as no surprise that among the ministries/ministers listed at the 1933 Council of Ministers meeting, it was the Ministry of the Interior that was in effect given the task. In a 1937 speech in front of the Upper House of Parliament Ede Neuber, Chairman of the AB revealed that in November 1933 the Minister for the Interior called for a meeting on premarital counselling and recommended to include this in a future law on eugenics. At this meeting Neuber was personally asked to have the AB submit a draft bill on premarital counselling and on 20 February 1934 they submitted this bill to the Ministry of the Interior (Minutes of the Upper House 1935: 165). The bill, according to Neuber's speech, was under scrutiny by the public health experts of the Ministry of the Interior in 1937 and Neuber conveyed the unanimous opinion of the AB when he stated, “from a people's and racial protection point of view I would believe it of utmost importance that this draft become a law as soon as possible.”

This draft for the *Lex Veneris* submitted by members of the OKE AB¹⁵ was the result of all the deliberations and debates that the committee members had since the setting up of the committee in 1925. It was something that the AB members agreed on and were able to present as *the* expert opinion to the public and the decision-making bodies. Chairman of the AB, Ede Neuber and Deputy-Chairman Gábor Doros were the editors of the volume, where basically all important anti-VD experts (like Somogyi, Emődi, Steiger-Kazal, Grúsz, Domahidy, Melczer) had a chance to explain their views on certain sub-topics related to the *Lex Veneris* (e.g. prostitution, the doctor's role, coercive treatment, etc.) and the draft of the law was included as the last two chapters (chapters 14 and 15). Frigyes Grúsz reported on the issue of prenuptial health checks. The submitted bill was tabled at Parliament in 1938¹⁶, and it served as the basis of the *Lex Veneris* that was adopted in 1940.

¹⁵ Which was published as a book, as well: Doros, Gábor and Neuber, Ede. *Törvénytervezet a nemibetegségek leküzdéséről*. Budapest, Országos Közegészségügyi Egyesület Antiveneriás Bizottsága, 1936.

¹⁶ There was a considerable delay, as Neuber was asked to submit a bill in 1933, the AB was ready with it in 1934 and the *Lex Veneris* was only adopted in 1940. This can be partly explained with the recurring government crises and the shifting priorities of successive governments. After the death of Gömbös Hungary had three Prime Ministers until 1940 and between 1935 and 1940 there were four Ministers for the Interior.

This draft of the Lex Veneris, as a logical result of the debates on marriage counselling, contained a part on “Family Protection”, which included Paragraph 11, that is, “Pre-marriage Medical Counselling”:

Paragraph 11: Pre-marriage Medical Counselling. Every man and woman is obliged to have a premarital consultation with a doctor that has a legal right to medical practice in Hungary whether he or she had a communicable or inheritable disease and has to take notice of the advice of the doctor and the education provided by paragraphs 12-14 of this law. Those individuals that are certified to be poor receive cost free counsel from public health authority doctors or – where there is such – Health Protection Institutes (EVIs). The medical counselling needs to take place maximum 10 days before the wedding day. The Minister for the Interior shall arrange that the doctors have possession of the necessary forms in order to attest that premarital consultations had taken place. The civil marriage officer is obliged to ask for the presenting of such a medical attestation of premarital consultations prior to the wedding. Those, who violate these provisions, are guilty of misdemeanour and are to be punished with up to three months of prison.¹⁷

This draft reflected clearly what the anti-venereal elite wanted: obligatory marriage counselling but with no binding effect, to be done by any approved doctor, for a cost (except for the poor) and for communicable and inheritable diseases. The prenuptial counselling was to serve as session for social hygiene education that would “enlighten” the young on up-to-date eugenic and other health hygiene information that was available by medicine.

Even though in the drafts of the AB it was incorporated in the 1940 Lex Veneris, eventually premarital counselling was removed from the latest draft of that law and in 1938, at the meeting of the OKT it was considered separately (Hungarian National Archives – Interior Ministry files). Moreover, by 1938 the draft prepared by the OKE AB was completely re-worked and contained the following new elements:

1. premarital consultations were changed to premarital screenings. Both partners had to attest that they were free of tuberculosis and men were required to take an examination for VD.
2. the Medical Officer (tiszti orvos) was put into the centre of the administrative process, having the right to produce these medical attestations
3. in case of deficiencies, a marriage prohibition could be issued by the doctor.
4. No separate tests were required but if the doctor believed the individual to suffer from hereditary mental diseases, it could issue a marriage prohibition as well (Hungarian National Archives – Interior Ministry files).

It becomes clear from the archival evidence of the events of 1940-1941 that it was the powerful State Secretary for Health, Béla Johan and his health state secretariat that introduced these new elements and transformed counselling into obligatory screenings. As to the removal of the marriage counselling paragraphs from the Lex Veneris, Johan himself recalled afterwards in 1945 that “it was initiated by then Minister for the Interior József Széll to join the marriage counselling legislation with the anti-Semitic legislation on marriage, in order to make the racial protection part less sharp” (*Semmelweis Múzeum Archives*, Personal files of Béla Johan). This is a plausible explanation, nevertheless, seeing the parliamentary and media

¹⁷ Törvénytervezet a nemibetegségek leküzdéséről (Chapter 14). In: Doros, Gábor and Neuber, Ede. *Törvénytervezet a nemibetegségek leküzdéséről*. Budapest, Országos Közegészségügyi Egyesület Antiveneriás Bizottsága, 1936. pp.4-5.

attention the legislation prohibiting marriage between Jews and non-Jews received, the attempt can be considered utter failure.

Béla Johan became a key figure for the adoption of the legislation between 1939 and 1941, which quite suddenly made him a key figure of marriage counselling, despite most of the work done by other medical experts in the 1920s and 1930s. His conviction of mandatory pre-marital health checks, with a possible ban by the doctor, were adopted after a fairly long tug-of-war between his Health State Secretariat and the Ministry of Justice. The Justice Ministry, along with most of the medical experts (as exhibited above) wanted a more liberal piece of legislation with an obligation of marriage advice only, done by Gábor Doros' new organisation, the MCSSZ. Johan, however, wished the Medical Officer corps to be involved and wanted to make use of the public health infrastructure that he had initiated in the 1920s and 1930s.

Aside from more petty political aims (marginalising Doros and company, putting medical officers in position, etc.), Johan had a good reason to stick to his idea no matter how much adversity he had to face: he had a strategic goal of involving the whole of the population into a web of organised health care, with prevention, or *egészségvédelem* (health protection) getting a clear priority over curative work of people, who had already become ill. Health protection, a concept that became widespread in the 1930s, was seen as a modern ideal that would decrease costs of public health and improve the overall well-being of the population.

Health protection is key development of early 20th Century Hungary in accomplishing a shift towards a biopolitical/immunisatory ideal in Hungary. This is because health protection focuses on shifting away the attention of the medical practitioners and the whole of population from those, who are already ill to those, who are healthy and need to be protected from illness. In health protection financial investment and the gaze of the doctor is directed towards the majority, those, who are part of the organic, healthy body of the nation – while those, who represent disease by having fallen ill, need to be separated and their movement, right to marry, right to have sexual encounters...etc needs to be limited. The diseased, if their illness was uncovered, were first and foremost *detached* from society and the first step constituted a restriction of their civil liberties – thus, in order to protect the health of "everyone" (give life) some had to become "homo sacer".

The law that eventually introduced marriage counselling in 1941 (Law No. XV. of 1941) focused only on the two mostly feared contagious diseases: VD and tuberculosis. Those, who were found to be ill of syphilis, gonorrhoea or tuberculosis and were deemed to be contagious, could be forcefully sent to treatment based on the Lex Veneris of 1940 and they were also banned from the right to marry. It becomes clear from the reports that on some occasions where individuals were stigmatised in such a manner, marriage became utterly difficult for them, as no one in the closely-knit community they came from wanted to marry afterwards someone, who had been rejected marriage based on health reasons.

The law was in effect from 1942 to 1952 and based on the data available ca. 2-4% of the 100-150 thousand individuals wishing to marry annually were denied of marriage temporarily. Based on the data from one of the Budapest insurance companies (MABI Marriage Counselling Centre), these obligatory marriage counselling sessions were not only about indicating whether the individual had TB or any form of VD, but the doctor's also tried to use it to build up an eugenic register for future use. The anamnesis detailed the following: personal medical history, medical history of the whole family, possible problems, „deviations” from the norm and the results of the tests. The doctors often felt that they needed to advise against marriage if they believed that the individual had a condition that made them „unfit” for marriage. One such example was a 24 year old woman, who had to sign the

following statement after the marriage counselling session: „I acknowledge that my heart condition does not make marriage advisable because the excitement related to married life and a potential pregnancy would be a serious burden for this sick heart.” The doctors also noted smaller irregularities like someone, who was „left-handed” or another client, a man, who was labelled in the doctor's notes as a „154 cm tall hunchback.”

One can sense from these summary assessments by the doctors that the biopolitical aim set by the legislators was accomplished by the doctors on lower levels, moreover, there was an overeagerness to produce more serious results for health protection. Even though hereditary and mental diseases (after long consideration) were left out of the law, the doctors, who met the patients on the local level, were ready to intervene as much as possible, and seeing the „beneficial” effect of the marriage ban, demanded the extension of its scope.¹⁸

The continuity of the discourse and the practice was unbroken even with the schism that 1945 represented. The anti-miscegenation clause was canceled as early as March 1945 but marriage counselling remained in an unchanged form – moreover, there was a case at the MABI clinic in 1946, where a Jewish man, who was refused marriage in 1944 a few weeks before the deportations, came back from a concentration camp in 1946 and was refused marriage by the same clinic, for „he had started his treatment but never finished it.” This story confirms that some doctors were not just „overeager” in a health protection sense but most probably wished to contain the procreation of the Jews, even after 1945.

Continuity in terms of institution and personnel was also evident after 1945. The Antivenereal Committee was re-grouped in May 1945 and those, who did not die in the war (like Emödi) and weren't seriously implicated (like Doros, who became extreme right wing and racist in his rhetoric after 1941) all made it to the old-new committee: Guszmán, Somogyi, Rajka, Földvári, Lehner are all examples of doctors, who were actively contributing to the marriage counselling discourse and legislation in the Horthy era. Moreover, Somogyi and Guszmán were the leading experts, who had been involved in marriage issues for decades: they could retain their positions in their respective hospitals and they were invited in this new Committee to advise on solving VD issues, which in 1945/46 was a serious concern in Budapest (Pető 1999).

Marriage counselling after 1945 retained a continuity in the medical personnel as the key experts of the Anti-Venereal Committee remained, the Medical Officers continued to be endowed with the right to make decisions and very much the same doctors made very much the same decisions on marital health as before 1945. Moreover, marriage counselling was propagated in a similar fashion as before the war, via public presentations by members of the Anti-Venereal Committee, via leaflets, brochures and health protection journals. The results were much the same with 2-5% of the individuals banned, early 1946 not surprisingly showing a higher, 4-5% rate, at least in Budapest and the ratio of bans settling around 2% afterwards. There were also similar justifications used for banning individuals from marriage and health protection was defined as a key element of Soviet-type healthcare in Hungary after the communist takeover of 1948/49.

After 1949 healthcare was reorganised with the establishment of a Health Ministry. This resulted in centralisation and structural changes that made the Medical Officer Corps superfluous. This was reflected in legislation passed in 1951, which made the issuing of

¹⁸ The scope of this essay does not extend to the forms of resistance from below and the strategies patients themselves could (and did) resort to in order to avoid being penalised for health reasons. This aspect of marriage counselling is also important, especially if one scrutinises the options for resistance before and after 1945 - this could, however, be the topic of a separate piece.

marriage counselling certificates a job for the VD Care Centres and TB Care Centres instead of the Medical Officers and retained only sphyllis as a VD that had to be checked before marriage – all other venereal diseases were too low in occurrence and therefore it was not economical to continue with checking for them. Marriage counselling was cancelled in 1952, with the onset of a new, pronatalist regime, which is now known as the „Ratkó years” (after the then Minister of Health, Anna Ratkó) where such an obstacle to producing children was probably seen as unnecessary. At the same time, with the introduction of penicillin in 1948-49, the rate of VD (and of TB) to a small fraction and therefore the ill did not seem as such a great threat as they seemed before.

VII. Conclusion

The idea of marriage counselling was most probably an anachronism already when it started becoming „serious business” in the 1930s and 1940s, because by that time marriage had a very different role in interpersonal relations as 30 years prior, when marriage counselling was first raised. Despite Christian-conservative moralists suggesting otherwise, premarital and extramarital sex was so widespread that the idea of entering marriage without a health stain and remaining in that safe haven until the end of your life, was not more than a naive wish. However, marriage counselling, despite the above-detailed rhetoric supporting it, was primarily a biopolitical enterprise, which was focused not on a highly moral ideal of „pure marriage” but was intended to separate, to quarantine and/or to limit the actions of those, who were seen as a threat to the body of the nation, both because of themselves and because of the offspring they would have produced.

The emerging discourse in the early 1900s came partly from eugenicists and partly from VD experts and marriage counselling gained greater visibility in the interwar era with the formation of the Antivenereal Committee and the setting up of voluntary marriage counselling centres in the mid-1920s. Voluntary marriage counselling was a largely unsuccessful endeavour as young people did not see much benefit of getting medical advice on whom to marry and on illnesses that they perhaps wanted to remain unrevealed. Most experts saw voluntary marriage counselling as a primal phase of a policy that was eventually to be transformed into a biopolitical-regulatory examination that would provide a protection of the majority from contagious and hereditary diseases. When obligatory prenuptial checks were introduced in 1941 most experts saw it as too early and too risky as the population's unresponsiveness to voluntary bureaux indicated a lack of support. Nevertheless, mostly due to the power Béla János exercised in the early 1940s in the highest echelons of healthcare policy-making, the mandatory health examination was introduced and became one of the pioneering biopolitical-immunisation policies of modern Hungary. Its scope was fairly limited (contagious TB and VD) and its primary objective, preventing the procreation of the diseased, was hardly accomplished.

The policy was partially successful, however, as it did limit the actions of some, and it did discover the illness of a considerable ratio of the individuals about to marry. However, there is no indication that it was able to seriously influence the sexual behaviour of those, wishing to marry and it did not lead to decreased VD or TB rates – these were reduced later, by the introduction of effective medicine. The biopolitical convictions, however, infiltrated the medical and administrative elite and marriage and other health policies of later decades show that using „milestones” in the life of the citizens (like marriage or birth) in order to

enforce a regulatory, biopolitical ideal has been adopted and has become widespread practice in 20th century Hungary.

Bibliography:

Ablonczy, Balázs. Az eugenika vonzásában: a társadalom biológiai tervezése. In: *Rubicon*, 2004.

No.2. p. 15.

Agamben, Giorgio. *Homo Sacer: Sovereign Power and Bare Life*. Stanford, Cal.: Stanford University Press, 1998.

Doros, Gábor and Neuber, Ede. *Törvénytervezet a nemibetegségek leküzdéséről*. Budapest, Országos Közegészségügyi Egyesület Antiveneriás Bizottsága, 1936.

Emődi, Aladár. *Az elhanyagolt nemi betegségek következményeiről*. Budapest: Fejér és Glatter, 1922.

Esposito, Robert. *Bios: Biopolitics and philosophy*. Minneapolis: University of Minnesota Press, 2008.

Foucault, M.: *The history of sexuality, Vol. 1. The will to knowledge*. London: Penguin, 1978.

Grossman, Atina. *Reforming Sex: The German Movement for Birth Control and Abortion Reform, 1920-1950*. Oxford: Oxford University Press, 1995.

Hoffmann, Géza. Eugenika. In: *Magyar Társadalomtudományi Szemle* (1914) pp. 91-106.

Palló, Gábor. Darwin utazása Magyarországon. In: *Magyar Tudomány*, (2009) No.6. pp. 714-726.

Pető, Andrea. Átvonuló hadsereg, maradandó trauma. In: *Történelmi Szemle* 1999, 1-2. pp. 85-109.

Sauerteig, Lutz. *Krankheit, Sexualität, Gesellschaft. Geschlechtskrankheiten und Gesundheitspolitik in Deutschland im 19. und frühen 20. Jahrhundert*, Stuttgart: Franz Steiner Verlag, 1999.

Schwartz, Michael. *Sozialistische Eugenik: Eugenische Sozialtechnologien in Debatten und Politik der deutschen Sozialdemokratie 1890-1933*. Bonn: Dietz, 1995.

Teleki, Pál. Körlevél az eugenikáról. In: *Szociálpolitikai Szemle*, (1917) No. 9-10. pp. 169-171.

Timm, Annette F. *The politics of fertility in twentieth-century Berlin*. New York: Cambridge University Press, 2010.

Totis, Béla (ed). *Születésszabályozás*. Budapest: Világosság, 1932.

Turda, Marius and Weindling Paul J. (eds) *Blood and homeland : eugenics and racial*

nationalism in Central and Southeast Europe, 1900-1940. New York : Central European University Press, 2006.

Weindling, Paul. *Health, race, and German politics between national unification and Nazism, 1870-1945.* Cambridge: Cambridge University Press, 1989.

Primary sources:

Hungarian National Archives (MOL) - K27, 94.cs. *Council of Ministers Minutes (Minisztertanácsi Jegyzőkönyvek)*, 1933.03.18. pp.1-2.

Hungarian National Archives (MOL), *Interior Ministry files (Belügyminisztérium)*, K150, 2785.

Minutes of the Upper House (Felsőházi Napló). 1935. II. Kötet., 1937.06.21. p.165.

Semmelweis Muzeum Archives. *Personal files of Béla Johan*

A gyógyítás szolgálatában a Barcaságtól Frankóniáig.

Paul Francisci orvosi könyvtárának jegyzéke a 18. század elejéről

Service for the healing from Barca till Franc. The list of Paul Francisci's medical library at the 18 beginning of the century

Dr. Verók Attila

Eszterházy Károly Főiskola
Médiainformatika Intézet
Informatika Tanszék
verok@ektf.hu

Initially submitted October 05. 2012; accepted for publication December 15, 2012

Abstract:

In early modern book and library history we hardly ever come across collections of medical books. Recently, however, some fresh special library material, an extremely valuable archival source from the said period has been discovered. In Bavaria a rich bequest of medical interest has been found, including a book inventory, which adds further nuance to the picture we have at present of the medical knowledge that people who lived in or who originally came from the Carpathian Basin supposedly had. The respectable special library was collected by the Transylvanian Saxon physician Paul Francisci (1643-1709) in the various locations of his life, from Brassó through Straßburg and Altdorf to Wunsiedel, where both his professional career and his life ended.

The article provides a sketchy overview of the medical book inventories found up to the mid-18th century on the territory of Historic Hungary after the battle of Mohács, with special emphasis on Transylvanian Saxon book collections. The career of the person who owned the recently discovered book inventory is briefly summarised, after which certain sections of the estate inventory, as well as the book inventory itself, are published.

The respectable early modern special library comprised 322 identifiable items, all of them medical works, almost without exception. In addition, some 300 medical disputations not yet clearly defined and other books unrelated to medicine (for example theology, philosophy, politics, spiritual texts) must have made up the total collection. A detailed analysis of the inventory is yet to be done – the author's aim, in this article, is restricted to textual presentation.

Kulcsszavak: erdélyi szász könyvtörténet; orvosi könyvtár (18. sz.); Paul Francisci (1643–1709)

Keywords: Transylvanian Saxon book history; medical library (18th century); Paul Francisci (1643–1709)

A magyarországi könyv- és könyvtártörténetben a korai újkorban viszonylag ritkán bukkanunk orvosi tárgyú könyvgyűjteményekre. Igazán szerencsésnek mondhatjuk tehát magunkat, ha újabb, releváns szakkönyvtári anyag kerül a kutatás látóterébe a nevezett időszakból. A közelmúltban azonban – a Bajorországban élő Robert Offner orvostörténész és transzfuziológus orvos kutatásainak köszönhetően¹ – igen értékes levéltári forrás került elő egy gazdag hagyaték, illetve egy könyvjegyzék formájában,² amely tovább árnyalja a jelenleg rendelkezésünkre álló képet a 16–18. században a Kárpát-medencében élők, illetve az onnan elszármazottak körében feltételezhető gyógyászati ismeretekről. A tekintélyes szakkönyvtárat az erdélyi szász orvos, Paul Francisci (1643–1709) gyűjtötte össze élete különböző helyszínein Brassótól Straßburgon és Altdorfon át Wunsiedelig, ahol mind szakmai, mind életpályája befejeződött.

Az alábbiakban vázlatos körképet adok a Mohács utáni történeti Magyarország területéről a 18. század közepéig előkerült orvosi könyvjegyzékekről – különös tekintettel az erdélyi szász könyvgyűjteményekre –, röviden ismertetem a tulajdonos életútját, majd közlöm az előkerült hagyatéki leltár elejét, könyves vonatkozású bejegyzéseit és magát a könyvjegyzéket. A mélyebb elemzéstől ebben a közleményben tartózkodom, ugyanis hamarosan részletes tanulmányt kívánok szentelni a kérdéskör vizsgálatának.

A szakirodalomban elfogadott ténynek számít, hogy az orvostársadalom mint vékony értelmiségi réteg Magyarországon a 16. század utolsó harmadától mutatható ki. Ennek legfőbb oka az, hogy Miksa császár 1576-os rendelete előtt, amely az orvosi tevékenységet egyetemi végzettséghez kötötte, az orvosi praktizálás szabad foglalkozásként zajlott. A Kárpát-medencében felsőfokú orvosi tanulmányokat csak 1769-től lehetett végezni Egerben, illetve 1770-től Nagyszombatban. Az ezt megelőző időkben a magyar peregrinusok kizárólag külföldi egyetemek orvosi fakultásain szerezhettek orvosdoktori oklevelet. Közülük többen vannak, akiknek ismerjük könyveit is (pl. Varga 1997: 35–39). Itt elsősorban felső- és nyugat-magyarországi személyekről van szó. Az erdélyi magyar- és németajkú orvostanhallgatók tanulmányairól a 16–19. század időszakából alapos dokumentáció áll rendelkezésünkre (Offner 2006a: 287–343), könyvgyűjteményeikről azonban eddig szinte alig jelent meg bármilyen publikáció. Viszonylagos ismeretlenségük okán az erdélyi szász orvosi könyvtárakról szeretnék néhány megjegyzést tenni.

Egykori orvosaink képzettségéről elsősorban fennmaradt könyv-, illetve könyvtárjegyzékük alapján kaphatunk benyomást.³ Az erdélyi szászok esetében néhány évvel ezelőtt megtörtént a különféle alkalmakból készült vagyonösszeírások könyves adatainak kiadása (*Lesestoffe* = Adattár 16/4), így rendelkezésünkre állnak azok a források, amelyek

¹ Itt szeretnék nyilvánosan is köszönetet mondani Robert Offnernek, amiért a könyvjegyzéket önzetlenül rendelkezésemre bocsátotta.

² Mai lelőhelye: Stadt Wunsiedel, Stadtarchiv; jelzete: StdA Wun Akt XX/163, pp. 1–52 (hagyaték), ebben pp. 23–37 (könyvjegyzék).

³ Természetesen egyéb források is hasznos adalékokkal szolgálnak (pl. saját művek, levelek, disputációk, ajánlások, jegyzőkönyvek), ám ezekből viszonylag kevés áll jelenleg rendelkezésünkre. Közülük számosat feldolgozott posztumusz megjelent, nagy összefoglaló művében az erdélyi orvoslás neves kutatója, Arnold Huttman (vö. Huttman 2000b). – Brassó város vonatkozásában még egy kiváló bibliográfiával is rendelkezünk (lásd Huttman 2000a).

segítséget nyújthatnak a felvetett probléma árnyalásához. Az erdélyi szászoktól az 1575 és 1750 közötti időszakból közel ezer olyan hagyatéki inventárium maradt ránk, amelyek tartalmaznak könyves adatokat. Közöttük 345 könyvjegyzék, azaz öt vagy annál több könyvet felsoroló lista, került eddig napvilágra. Ezekből 15, orvoslással kapcsolatos mesterséget űző polgár gyűjteménye azonosítható. A személyek a következők: egy Johann (†1584) keresztnévű, brassói gyógyszerész (vö. Adattár 16/4: 555); Blasius Kaum (†1624), szebeni fürdős (vö. Adattár 16/4: 181–182); Johann Balck (†1630), szebeni gyógyszerész (vö. Adattár 16/4: 186); Melchior Günther (†1630), segesvári fürdős (*Balneator*) (vö. Adattár 16/4: 706); Lucas Rueth (†1645), segesvári borbély (vö. Adattár 16/4: 710); Merten Stern (†1654), besztercei borbély (vö. Adattár 16/4: 43); Stephan Mieß (†1661), szebeni fürdős (vö. Adattár 16/4: 213); Paul Werther (†1662), besztercei borbély (vö. Adattár 16/4: 52–53); Martin Stürmer (†1683), segesvári fürdős (vö. Adattár 16/4: 759–760); Johann Corvinus (†1707), besztercei gyógyszerész (vö. Adattár 16/4: 102); Johann Schlecht (†1723), besztercei borbély (vö. Adattár 16/4: 120); Christian Stoker (†1726), besztercei orvos (vö. Adattár 16/4: 122–123); Johann Waller (†1737), szebeni sebész (vö. Adattár 16/4: 390–391); Jacob Kiltsen (†1740), szebeni felcser (vö. Adattár 16/4: 403–404); Georg Kütsch (†1744), besztercei gyógyszerész (vö. Adattár 16/4: 147). Az intézmények közül egyedül a szebeni városi gyógyszertár 1580-ból fennmaradt katalógusát (9 tétel) ismerjük, amely Wilhelmus Balck duisburgi orvos szebeni tevékenysége idején keletkezett, amikor a gyógyszertárat ő üzemeltette (vö. Adattár 16/4, 156 – először közölte: Koritsánszky 1907: 178–179). A felsorolt személyek könyvtárai általában tíz tétel alattiak, csupán egy van köztük (Christian Stoker bibliotékája), amely 30 tételt tartalmaz. Állományuk összetételét tekintve elmondható, általában azonosíthatatlan orvosi munkákról (pl. *Arzneibuch*, *Kreuterbuch*, *medicinalische Bücher*) szerzünk tudomást, amellet persze, hogy értékes és hosszú időn keresztül használt könyvek is feltűnnek az összeírásokban. Az orvosi-gyógyászati nyomtatványok mellett megjelennek a napi vallásgyakorlathoz és életvitelhez szükséges könyvek is a listákban. A Kárpát-medence többi területével összehasonlítva az erdélyi szász orvosi gyűjtemények aprók, és egyáltalán nem specifikusak – leszámítva talán a szebeni városi gyógyszertár kicsinyke könyvtárát. (Itt szeretném megjegyezni, hogy a kiemelt személyek közé nem vettem be azokat, akik orvosi könyvekkel rendelkeztek ugyan, de foglalkozásuk nem a gyógyászathoz kötődik. Nagyon sok magángyűjteményben ugyanis a legalapvetőbb medicinális ismeretek nyomtatott őrzői megtalálhatók voltak. Ugyanez igaz az intézményi könyvtárakra is, hiszen például a brassói evangélikus gimnázium könyvtárában létezett „*Libri Medici*” rendszó, viszont alá az állomány egészéhez képest elhanyagolható számú könyvet soroltak. A speciális orvosi gyűjtemények között tehát említésük nem lenne releváns.)

A fentebb elmondottak fényében igazi csemegének számít az a jegyzék, amely a brassói származású Paul Francisci (1643–1709) könyvtáráról maradt ránk az északkelet-bajorországi Wunsiedel (*Oberfranken*) levéltárában. A tulajdonos életútjáról nem túl sokat tudunk. 22 évesen, 1665. május 3-án iratkozott be a strážburgi egyetem teológiai karára, ahol 1668 februárjában Johann Albert Sebitz professzornál disputált orvostudományból. Munkáját a szédülés vizsgálatának szentelte (Sebitz – Francisci 1668).⁴ 1669. március 20-án jegyezte be nevét az altdorfi egyetem matrikulájába. Itt Moritz Hoffmann és Jacob Pancratiusz Bruno orvosprofesszoroknál folytatta orvosi tanulmányait, majd 1678. június 27-én promovált a kólikával kapcsolatos bénulásról szóló értekezésével (Francisci 1678).⁵ 1676-tól a bayreuth-ansbacheri örgrófság Wunsiedel nevű településén lett városi és járási orvos (*Stadtphysicus*).

⁴ RMK II. 2443.

⁵ RMK III. 2888.

Peregrinációja befejeztével soha többé nem tért vissza szülőhazájába (noha a korábbi szakirodalomban több helyen tévesen ez olvasható), hanem a nevezett bajor városkában telepedett le és alapított családot.⁶ 1709. április 27-én bekövetkezett halálakor özvegy feleségére, Maria Magdalena Schreiber von Grünreuthra nagy vagyont hagyott – benne egy jelentős orvosi könyvgyűjteménnyel.

A tekintélyes szakkönyvtár – a fennmaradt jegyzék tanúsága szerint – 322 azonosítható művet foglalt magában, mind szinte kivétel nélkül orvostudományi munkák. Emellett közel 300, közelebből meg nem határozott orvosi disputáció és egyéb, nem gyógyászzal kapcsolatos könyvek (pl. teológia, filozófia, politika, lelkeségi szövegek) alkothatták a teljes állományt. A jelen közlemény keretein belül nem vállalkozom a jegyzék részletes elemzésére, itt pusztán a szöveggözlésre szorítkozom. Általánosságban azonban elmondható, hogy a könyvek jelentős része viszonylag friss, korabeli és minőségi irodalmat tartalmazott, tehát az állomány nagyobb hányadát a 17. század utolsó harmadában és a 18. század legelején megjelent nyomtatványok tették ki.⁷ A Kárpát-medencében ekkora orvosi gyűjteményt a korban nem találunk. A történeti Magyarországról elszármazott tudósok – köztük az erdélyi szász tudósok (pl. Martin Schmeizel, Michael Gottlieb Agnethler, Johann Ziegler) is – ebben a korban igazán komoly bibliotékákat (olykor szakkönyvtárakat) külföldön hoztak létre, mert ehhez a feltételek a távolban minden tekintetben kedvezőbbek voltak. Szerencsés esetben ezek a külhoni, magyarországi tulajdonosú könyvtárak vagy legalábbis egy részük visszakerült Erdélybe, ahol többnyire egy-egy intézményi könyvtár állományába tagozódott be, és vélhetőleg hozzájárult a korabeli használói réteg szellemi horizontjának emeléséhez, valamint a Kárpát-medence írott-szellemi kulturális örökségének megőrzéséhez. Paul Francisci könyvtárával – sajnálatos módon – nem ez történt, viszont a nyomtatványokat tartalmazó jegyzék előkerülése fontos adalékkal szolgál a kora újkori, magyar vonatkozású könyv- és könyvtártörténethez.

A következőkben néhány részletet közlök Francisci hagyatéki inventáriumából. A könyveket a jegyzéken szereplő formában, az azonosításhoz elengedhetetlen, tartalmasabb kibontás nélkül közlöm. A beljebb kezdett címek azt jelzik, hogy a művek egy kolligátumban, azaz gyűjteményes kötetben voltak egybekötve. A műveket a könnyebb kereshetőség érdekében ötösével megszámoztam. Az „egy kötetben 62 orvosi disputáció” típusú, összefoglaló leírásokat a számozásnál nem vettem figyelembe.

Paul Francisci hagyatékának betűhív átírása

[1. oldal]
INVENTARIUM
über
Tit. Frauen Dr. Franciscin
alhier
Verlaßenschafft.
Anno 1715.

[2. oldal]
INVENTARIUM
über

⁶ Vázlatos életrajzát lásd Szabó – Tonk 1992, 220/2234. tétel. – Életét részletesebben tárgyalja Offner 1994: 58–67; Offner 1996: 6; Offner 2006c: 152–160.

⁷ A jelen könyvjegyzéken is megtalálható egyik figyelemre méltó nyomtatványról és egy Francisci által írt szövegről részletesen tájékoztat Offner 2006b: 192–197.

Weyl(and) Tit. Frauen Elisabethen Franciscin, weyl(and) Tit. Herrn Paul Francisci, berühmten Doctoris Medicinæ und wohlbestalten Statt-Physici Seel. hinterlaßner Eheliebsten Verlaßenschaafft, welche in Gegenwart Tit. Herrn Philippe Langens, wohlverdienten Amtsbürgermeisters und Statt-Cämmerers und eminar der Statt-Syndici, Joh(ann) Jacob Pertschens in den Seel. Frauen Doctorin Behaußung den 13. April 1717. beschrieben worden.

Nomina Dnn. Hæredum.

Tit. Herr Georg Christoph Schreiber Hochgrafl. Wolfftminisch(en) wohlbestalten Rath und Hoffmeister.

Tit. Herr Johann sigmund Schreiber Ilb. Doct. und Bruder Nürnbergisch(en) Republic wohlbestalten Consulent.

[23–36. oldal]

Libri Medici

[38. oldal]

Bücher.

80 „–“ NB. sind in einem absonderl(ichen) Catalogum 1. Lit. A. gebracht.
per 80

[52. oldal]

Womit dieße Inventur geschlossen und denen wohlvorher erwehnten Herren Erben eine Abschieft davon unter Vorteuung nußerer Vetschafftten und eigenhändiger Unterschrieftt ertheylet worden. ~~Actum~~ et Nogeschehen Wunsiedel d. 26. April 1717.

L.S. Philippo Lang.
L.S. J. J. Pertsch

[Különálló lapokon]

Libri Medici

Ephemeridum Naturæ Curiosorum Decuriæ I. II. et in 14. gebundenen und einen ungebundenen Band vorzwischen annoch.

Frid(eric) Hoffmann Clavis Pharmacevt(ica) Schroederian(a).

Minsichti Thesaurus et Armamentarium Medico Chymicum.

Boyle Experimenta Pnevumatica.

(5) Abrahami Muntingi Herba Britan(nica).

Poterii Opera cum not(is) Fr(iderici) Hoffmanni et

Wedelii Pathologia zusam(men) in einem Band.

Timæi von Guldensee opera Medico Practica.

Kerckeringii Spicilegium Anatomic(um).

(10) Icones Stirpium.

Dolæi Encyclopædia Medicinæ.

Bellini tractatus de Urinis et Pulsibus.

Lindenius renovatus de scriptis Medic(is).

Rolfincii Disputat(iones) Chymicæ de Tartaro Sulphure etc.

(15) Abdiæ Treu Astrologia Medica.

Foersteri Disputat(iones) de Ardore Ventriculi.

G(eorgii)-H(ieronimi) Veltschii Sylloge Curationum et observationum Medicinal(ium).

Burrhi Epistolæ duæ ad Bartholinum.

Langii Miscellanea curiosa Medica.
 (20) Crollii Basilica Chymica, et (Crollii) Tractatus de signaturis intern(is) rer(um)
 Clauderi Dissertatio de Tinctura Universal(i).
 (Clauderi) Methodus Balsamandi corpora humana.
 Koenigs Regnum Minerale.
 (Koenigs Regnum) Animale.
 (25) (Koenigs Regnum) Vegetabile.
 Sculteti Wundartzneyisches Zeughaus.
 Bitterkraudts KlagThränen der Artzney Kunst.
 Ein Band von 62. Medicinischen Disp(utationen).
 Ein dergl(eicher) Band von 44. Disput(ationen).
 Ein Band von 40. Dispu(tationen).
 Ein Band von 58. Disp(utationen).
 Noch ein Band von 58. Disp(utationibus) Medic(inales).
 Ein Band von etl(ichen) Medicinischen und Philosohischen Disputat(ionen) darunter die erste
 pro Philosophia Peripatet(ica) advers(us) Ramistas, authore Scherbio.

In 8^{va}

Junckens Medicus præsentī seculo accom[m]odandus.
 (30) Mortons Exercitat(iones) de Morbis universalib(us) acutis.
 Blancards Abhandlung von dem Podagra und der lauffenden Gicht.
 Ejusdem Neuscheinende Praxis der Medicin(ae).
 Jones de Morbis abstrusioribus Tractatus 1. de febribus.
 Grimii Compendium Medico Chymicum.
 (35) Donckers Idea febris Patechialis.
 Minderers Tractatus de Pestilentia.
 Faventini Meditationes empiricæ et
 (Camilli Thomaii) Ravenatis Methodus rational(is) cur(andorum) morb(orum).
 Hayns Trifolium Medicum.
 (40) Schenkii a Grafenberg Observat(ionum) Med(icarum) Lib(er) 4tus de Partibus
 genital(ibus) utriusq(ue) sex.
 Rivini Dissertatio de Peste Lipsiensi.
 Bonte Koe Neues gebäu der Chirurgie.
 Fienii 12. Bücher Von Wund Artzeney.
 Sydenhams Tract(atus) de Podagra et Hydrope.
 (45) Oeconomia Animalis.
 Marii Castorologia.
 Deckers Exercitati(ones) Practicæ circa Mederidi Methodum.
 Hagendornii Historiæ Medico Physicæ centuriis tribus compehensæ.
 Stenii Lithographia curiosa.

In 12.

(50) Wirdigs Medicina Spirituum.
 Tilemannus Cous.
 Baldnini(!) Hermes Curiosus.
 Mysteria Physico Medica.
 Phoenix Atropicus.

- (55) Joh(annis) de Padua (C)onsum(m)ata Sapientia.
Septalii Animadvers(iones) et Cautiones Med(icas).
Praxis Barbettiana.
Barbette Chirurgia.
Ammanni Character Plantarum na[t]u[ra]lis.
(60) Sponii Aphorismi(!) novi.
Casp(aris) Hoffmanni Isagoge Medica.
Ludovici Dissertat(iones) tres de Pharmacia moderno seculo applicanda.
Dissertatio de Volatilit(ate) salis Tart(ari).
Sennerti Epitome Instut(utionum) Medic(inæ) et Librorum de febribus.
(65) J(ohannis) C(hristiani) O(rschalli) 30. Experimenta dem gold seinen Purpur auszuziehen.
J(ani) A(brahami) a Gehema Wohlversehener Feld Medicus.
Das süße gemachte SaltzWaßer.
Willis Pharmaceutica rationalis.
Celsus de Re Medica.
(70) Swalve Disquisitio Therapevtica Gen(eralis)
Willis Pathologiæ cerebri et nervosi generis Specimen.
Ludwigs 2. Tractät[lein] von Feldkranckheiten und Rothen-Ruhr.
Thomsonii Chymiatrorum Acus magnetic(a).
Willis Exercitationes duæ de Anima Brutorum.
(75) Hippocratis Aphorismi cum Plantii interpretatione et Lygæi paraphrasi.
Poterii insignes Curationes.
Segerii Libri IV. de secretis Adeptorum.
Zobelii Tartarologia Spagirica.
Willis de Fermentatione, Febribus et Urinis.
(80) Thomsonii Epilogismi Chymici.
Thilingii Tractatus de Recidivis.
Helwigii Introitus in verum at(que) inauditam Physicam.
Kaisers unversehenes Præcipitatum des Ostind(ischen) Mercurii.
Dolæi Theatrum Theriacæ coelestis Hofstadianæ.
(85) De Le Boe Idea Praxeos Medicæ.
Wedelii Theoremata Medica.
Petri de Vege Pax Medicorum (Methodicorum!) cum Spagiricis.
Gesneri Thesaurus Evonymi de remed(iis) secret(is).
Langnei(!) Harmonia.
(90) Hannemanns Prodomus Lexici utriusq(ue) Medicinæ Pract(icæ).
Kellner curieuser Schenckel diener.
Paullini Talpa.
Henrici ab Heer Observationes Med(icæ).
Galenii libri duo de ratione curandi.
(95) Weigelii Apparatus salutifer.
Waldschmieds Institutiones Med(icinæ) rat(ionalis).
Lom[m]jii Observationum Medicinalium libri tres.
Wedelii Aphorismi Aphorismorum mit Pageor(?) durchschoßen.
Muys Parxis(!) Chirurgica Ration(alis).
(100) (Muys) Podalirius Redivivus.

In folio.

Taxa Medicamentorum in officina Curiensi prostantium A(nn)o. 1696. Ungebunden in 4.
Chymia et Praxis Chymiatrica rational(is) authore P. T.
Ettmulleri Chymia Rationalis. Lugd(uni).
Poterii Inventa Chymica.
(105) Praxis Chymiatricæ Rational(is). Lugd(uni).
Koberii Observat(ionum) Medic(arum) Castrenses(!) Hungar(icarum).
Wedelii Exercitationum Medico-Philologicar(um). Decades octo.
Ein großer fascicul Medicinischer Disputationen.
Item noch ein dergl(eicher) fascicul.

in 8^{va}

Vigani Medulla Chymiae mit Pageor(?) durchschoßen und gesetz(et).
Heinszii Erweiß wieder die Milch Cur.

Noch allerhand Theologische und Politische wie auch etwas Medicinische Bücher, so aber alle alt und abgenuzet.

In folio.

(110) Die Teutsche Haidelberg(ische) Bibel mit D. Tossani notis.
Lutheri HaußPostill.
Tauberti (Sauberti!) Emblemata Sacra.
Camerarii Herbarium.
Verzaschæ Kräuter buch.
(115) Olearii Reiß beschreibung.
Sturmii Astronomia in Tab(ulis).

in 4.

Dilherrns Son- und Fest Evangel(ien) Predigten.
Conrad Feyerleins Fasten Predigten,
darzu Andr(eas) Unglencks Epistelpredigten mitgebunden.
(120) Andr(eas) Unglucks Himmel Postill der Kinder Gottes.
Molleri Praxis Evangelior(um) 1/2 Theil.
Cardilucii officina Sanitatis et Praxis Chymiatrica.
Volkameri Flora Noribergensis ungebunden.
Hoffmann Flora Altdorffiana.
(125) Ammani Medicina Critica et
Feltmanni Tractatus de Cadav(ere) inspic(iendo).
Browne Reißbeschreibung et
Des Ritters Chardin Reiß in Persien.
Heberers Egytische(!) Reißbeschreibung.
(130) Gottfrieds Histor(ische) Chronica in 3. Bänden.
Wittich Artzneybuch,
item Von Kind(er)Kranckheiten.

In 8^{va}

Wittenberg(ische) Bibel in groß 8.
Arnds Wahres Christenthum 4. Bücher.
(135) Geistl(iche) Him(m)elleiter.
Klem(m)ens im Herren ergötzt Aug(e) u(nd) Ohr.
Heilerß Süße Jesus Gedancken.
Gottholds Zufällige Andachten.
Misanders Delicator(um) Biblicar(um) A(nn)o 1691 et 1692.
(140) Brandeb(urgisches) Gesangbuch des H(ern) V(on) Lilien.
Sauberti Icones Precantium.
Geyers Allgegenwart Gottes.
Kegelii 12. Geistl(iche) Andachten.
Walters Trostbüchlein.
(145) Sauberti Wagen Simeonis.
Herbergers Magnal(ia) Dei 5^{ter} Theil.
Melisanders Beichte und Gebet büchlein.
Ortelius Von Erschaffung der Welt.
Hossmanni RegentenSaal biß 1702. contin(uirt).
(150) Tempio della Signora d'Arrogana.
Ein frantzösisches Sprachbüchlein.
Dampiers Neue Reiß umb die Welt.
P. Abrahams Lösch Wienn.
Martinae(!) Exercitationes Mataphysicæ.
(155) Scheibleri Tractatus Logicus.
Martini Prælectiones Extemporaneæ et
Dieterici Institutiones Rhetoricæ.
Sigm(und) v(on) Bircken Betrübte Pegnesis.
Astronomia.
(160) Ciceronis Libri Philosophici in 2. Büchern.
Epistolæ familiares cum not(is) Camerar(ii).
Aesopi Fabulæ.
Philipp von Zesen Urtheile des geistl(ichen) Stands Wieder den Gewißens Zwang.
(Philipp von Zesen) des weltl(ichen) Stands Handlung contra id(em).
(165) Goclenii Experiment buch und
(Goclenii) Responsa von Müntz ungleichheit.
Blancards Anatomische beschreibung(en).
Richters Unterricht von der Medicin.
Siberi Gemma (Gem(m)arum).

In 12. und kleineren Format.

(170) Nürnberg(isches) Gesangbuch.
Boerns Geistl(icher) Seelen Garten.
Unglencks Schrieft Quell.
Dilherns Göttl(iche)Liebes Flam(m)e.
Peußels Leiden rechtschaffener Christen.
(175) Kegelii Geistl(iche) Andachten.
it(em) noch einmal in 24.
Zeißens Königl(iche) Brautkam(m)er.
Sonthons Gülden Kleinod der Kind(er) Gottes.

Boerns Leben Jesu Christi.
(180) Höltzlin's Geistl(iches) Blumen gärtlein.
Fehlauens H. Morgen u(nd) Abend Wache.
Altdorf(isches) Gebete u(nd) Gesangbuchlein.
Stegmanns erneuerte Hertzens Seufftzen.
Augsburg(ische) Confession.
(185) Das Neue Testament in 16.
Gerhardi Meditationes Teudtsch.
Hinckelmanns Geistl(iche) Trost u(nd) Freuden Brunnen.
Geistl(iche) Weihrauch Körner.
Muys Praxis Chirurgica Rationalis et
(190) Benedicti Theatrum Tabidorum.
Weckers Practica Medicinæ General(is).
Galenus.
Jessenii de sanguine vena secta dimissio iudicium.
Bocconis curieuse Anmerckungen in Physicis.
(195) Lemnius de Miraculis occultis Naturæ.
Freytags Liber de Esculentorum et Potulentorum facultatibus.
Colloquia Von Hoff, von der Freyheit, von Unruhe.
Kurtzweiliger Zeit Vertreiber.

An Büchern hat sich noch weiters <...> befinden.

Boneti Anatomia Practica.
(200) Offenbachs Parei Wund Artzney.
Sculteti Kirchen Postill.
Wedelii Fabulæ Synopt(icæ) de Comp(os)it(ione) Medic(amentorum).

in 4.

Kalb de Catarrho.
Nicolai Buß- und Gewißen Wecker (halb verbrandt).
(205) Renschels Citharoedus Mysticus.
Ein Band von 104 Medic(inischen) Disputat(ionen).
Hornungs Cista Medica.
Defensio Animadversionum Laurenbergii.
Gabelkhovers Artzneybuch.
Ein holländis(ches) Buch von Polit(ischen) Sachen.
(210) Schich Saudi Persianischer Rosenthal.
Horstii Observationes Medicinales.
Glauberi Opera Chymica.

in 8^{va}

Riverii Praxis Medica.
Hippocratis opera omnia Græca & Latiné in II. Tomis.
(215) Waldschmids opera Medico-Practica. Tom(us) I. & II.
Antimonii Triumph Wagen.
Theophrasti Paracelsi Labyrinthus Medicorum errantium.

Davids Medicina Magnatum.
Helvetii Diribitorium Medicum.
(220) Grubæ Analysis Mali Citrei.
Johrenii Praxis Chymiatricæ.
Des getreuen Eckhards unwürdiger Doctor.
Popp von der Waßersucht und andern.
Magyri Jäger.
(225) Novum Lumen Chymicum de Sulphure.
Sentivogii Chymisches Kleinodt.
Ludovitii Dissertationes de Pharmacia Moderno Seculo applicando.
Digby Philosophisches Geheimnuß.
Eiusdem Artzneybuch.
(230) Medicinisch Chymische Rüst u(nd) Schatzkam(m)er.
Fernelii Universa Medicina & alia.
Jonstonii Idea universæ Medicinæ Pract(icæ).
Hochstellersi Observationes Medicinales.
Paradiß Tafel.
(235) Helvetii Gesichtkunst.
Eiusdem Edelgestein der Artzney.
(Helvetii) Lustiger SpatzierWeg der Kreuter.
(Helvetii) der Kranckheiten Todt.
Apollinari Handbüchlein von Artzneyen.
(240) Apologia Ch(r)ysopoe(i)æ et Argyropoeiæ.
Guiberti Alchymia.
Mayojs Opera Omnia Medico Physica.
Flamelli Zwey Chymische Büchlein.
Olaii Borrichii Metallische Probier Kunst.
(245) Kellers(!) Chymische Schatzkam(m)er.
Berhardus Redivivus.
Pruggmeyer De vero Elixire Vitæ.
Dienheims Medicina vniversalis.
Hornius de Auro Medico Philosophorum.
(250) Potiers Philosophia Pura.
Elsholzii Destillatoria Curiosa.
Hagendornii Tractatus de Cat(e)hu sive Terra Japonica.
Michaelis Dissertatio de Natura Tincturæ Bezoardicæ.
(Michaelis) Scrutinium Cinnabarium.
(255) Borellii Observationes rariores.
Cattieri Observationes Medicinal(es).
Merclini Tractatio de transfusione sangvin(is).
Sydenhams Opuscula omnia.
Peyerii Parerga Anatomica et Medica.
(260) Junckens Chymia Experimentalis curiosa.
Hagendornii Cynosbatologia.
Glaseri Tractatus de cerebro.
Tilingii Scrutinium Cinnabaris Mineral(is).
Schraderii Epistolica Dissertatio de Microscopiorum usu in naturali scientia et Anatome.
(265) Ledelii Centaurium minus.
Horlachers Halbscheinende Sonne.

Centrum Naturæ concentratum von. N. F. G. B. herausgegeben.
Mellembrocii Tractatus de Varis.
Drabitzens Unterricht von Scharbock.
(270) Jacobi Le Mort Pharmacia et Chymica.
Stissers Botanica Curiosa.

In 12.

Deussingii Exercitationes de Nutrimenti in corpore elaboratione.
Polemanns novum lumen Medicum.
Digby Disertatio de Plantarum vegetatione.
(275) Clauderi Psalmodia nova.
Bouchereau Aristotelis flores.
Der Geist von Jean Trompeter.
Theatrum Tragicum.
Ungebundene in 4^{to}.
Alpini Libri II. de Plantis exoticis.
(280) Gyneciorum Libri aliquot.
Mulleri Vade Mecum Botanicum in 8. & 12.
Des getreuen Eckhards Entlauffener Chymicus.
(Des getreuen Eckhards) Unwürdiger Doctor.
Wolckensteinisches Warmes Bad u(nd) Wasser Schatz.
(285) Hensii Zeughauß der Gesundheit.
Boyle Concordia Specificor(um) Remediorum.
Kaspari Portæ Medicina Brevis.
Wenglers Neue probier Kunst.
Zipffels Medicina AntiTartarea.
(290) Scharffens unvorgreifliche Gedancken von den Magnetischen Curen, mit andern
dergl(eichen) Tractatlein.
Lister de fontibus Medicatis Angliæ.
Langens Begebenheiten des unbekand(t)en Philosophi(e).
Kellners Chymische Schatzkammer.
Deliciæ Medicæ et Chirurgicæ.
(295) Bidloos ericht von dem Todt Wilhelmi III.
Urin Büchlein mit dem Engl(ischen) Waarsager.
Relationes curiosæ Medicæ von Urin.
Jansonii Flagellum Veneris.
Elsholtii Antropo-metria.
(300) Bartholinus et alii de usu flagrorum in Re med(ica).
Olhafii et Wormii Dissertitiunculæ de Usu Rerum.
Fehrs Analecta de Absynthio.
Scrutinium de Natura Aquæ, Vini et Cerevisiæ.
Becherii Tripus Hermeticus Fatidicus.
(305) Des Teutschlandts Wolfahrt 6. Theil.
Kellneri Synopsis Musæj Metallici Aldrovandi.
Prevotii Ars componendi Medicamenta.
Frauendorfs Tabula Smaragdina.
Gerstmanns Tumulus Pestis.
(310) Der curieuse Kellermeister.

Pharmacopoeia Augustana.
Glaubers Feuer büchlein.
Cunaei Beschreibung der Cyrrischen Sauerbrunnen.
Hoffmanns Synopsis Instit(utionum) Anatom(icarum).
(315) (Hoffmanni) Geographia Morot(um) contagiosorum.
Liquor Alchahest.
Erfindung einer neuen Seigerung und Ertzbeitzung.
Tractatus de Potu, Caphé, Theé et Chocolate.
Glaser Chymischer Wegweiser.
(321) Barbati Dissertatio de sanguine et ejus sero.
Methodus Urinoscopiae Horlacheri.

IRODALOM

FRANCISCI, P.: *De Paralyxi ex colica*. Altdorfii, Typis Johannis Henrici Schönnerstædt, 1678.

HUTTMANN, A.: *Kronstadts medizinisch-pharmazeutische Bibliographie der Jahre 1530–1930*. Herausgegeben von Heinz HELTMANN und Robert OFFNER. München, Verlag Südostdeutsches Kulturwerk, 2000. (Veröffentlichungen des Südostdeutschen Kulturwerks – Reihe B: Wissenschaftliche Arbeiten; Bd. 77). [idézte: Huttman 2000a]

HUTTMANN, A.: *Medizin im alten Siebenbürgen. Beiträge zur Geschichte der Medizin in Siebenbürgen*. Herausgegeben von Robert OFFNER unter Mitarbeit von Heinz HELTMANN, Hansgeorg von KILLYEN und Georg HUTTMANN. Hermannstadt, Hora, 2000. [idézte: Huttman 2000b]

KORITSÁNSZKY, O.: *Régi magyar gyógyszerárak*. Gyógyszerészi Hetilap, 46(1907), 178–179.

Lesestoffe der Siebenbürger Sachsen (1575–1750) I-II. Herausgegeben von István MONOK, Péter ÖTVÖS, Attila VERÓK. Budapest, Országos Széchényi Könyvtár, 2004. (Adattár XVI–XVIII. századi szellemi mozgalmaink történetéhez = Materialien zur Geschichte der Geistesströmungen des 16.–18. Jahrhunderts in Ungarn; 16/4.1–4.2 – Erdélyi könyvesházak = Bibliotheken in Siebenbürgen; IV/1–2). [idézte: Adattár 16/4]

OFFNER, R.: *Der Kronstädter Arzt Paul Francisci als Physikus in Wunsiedel*. Siebenbürgische Familienforschung, 11(1994), 58–67.

OFFNER, R.: *Der Kronstädter Dr. Paul Francisci (1643–1709) als Stadt- und Landarzt von Wunsiedel*. Neue Kronstädter Zeitung, 28. März 1996, 6.

OFFNER, R.: *Deutsche Universitäten als Ausbildungsstätten siebenbürgischer Mediziner von den Anfängen bis zum Jahr 1850*. = FATA, Márta – KURUCZ, Gy. – SCHINDLING, A. (Hg.): *Peregrinatio Hungarica. Studenten aus Ungarn an deutschen und österreichischen Hochschulen vom 16. bis zum 20. Jahrhundert*. Stuttgart, Franz Steiner Verlag, 2006. (Contubernium. Tübinger Beiträge zur Universitäts- und Wissenschaftsgeschichte; Bd. 64). 287–343. [idézte: Offner 2006a]

OFFNER, R.: *Georg Abraham Mercklein könyve: De Ortu & Occasu Transfusionis Sanguinis (1679) és egy erdélyi orvostanhallgató levele a szerzőhöz*. Hematológia – Transzfuziológia, 39(2006), 4. szám, 192–197. [idézte: Offner 2006b]

OFFNER, R.: *Karrieren in Franken und Brandenburg. Die siebenbürgisch-sächsischen Ärzte Paul Francisci und Elias Facetius*. Zeitschrift für Siebenbürgische Landeskunde, 29(2006), Heft 2, 152–160. [idézte: Offner 2006c]

SEBITZ, J. A. (Praes.) – FRANCISCI, P. (Resp.): *De Vertigine*. Argentorati, Literis Johannis Welperi, 1668.

SZABÓ, K.: *Régi magyar könyvtár II.* (1473–1711. megjelent nem magyar nyelvű hazai nyomtatványok). Budapest, 1885. [idézte: RMK II.]

SZABÓ, K. – HELLEBRANT, Á.: *Régi magyar könyvtár III.* (magyar szerzőtől külföldön 1480–1711. megjelent nem magyar nyelvű hazai nyomtatványok, első és második rész). Budapest, 1896–1898. [idézte: RMK III.]

SZABÓ, M. – TONK, S.: *Erdélyiek egyetemjárása a korai újkorban 1521–1700*. Szeged, József Attila Tudományegyetem, 1992. (Fontes rerum scholasticarum; IV).

VARGA, A.: *Orvosaink olvasmányműveltsége a 17. században*, Iskolakultúra, 7(1997), 5. szám, 35–39.

Antall József (1932–1993) orvostörténeti és gyógyszerészettörténeti írásainak bibliográfiája

Bibliography of József Antall's (1932–1993) works on history of medicine and history of pharmacy

Bodorné Sipos Ágnes, Gazda István, Kapronczay Katalin
mati@tudomanytortenet.hu

Initially submitted October 05. 2012; accepted for publication December 15, 2012

Abstract:

József Antall – who later became prime minister – was the director of Semmelweis Museum, Library and Archives for decades. It's his merit that the museological, librarian and archival tasks of the medicinal history research could operate as one single institution, and that the periodical launched by his predecessors is still being published with an ever expanding content. Thanks to his organizing work „The Congressus Internationalis XXIV. Historiae Artis Medicina” was held in Budapest in 1974. He had done a lot in order to get Semmelweis' life work accepted. This bibliography doesn't contain his non-medicinal and political writings.

1964

Cikk

Antall József: A homeopatia tegnap és ma. = Természettudományi Közlöny 95 (1964) No. 11. pp. 518–521.

1965

Cikk

Antall József: Markusovszky Lajos 1815–1893. = Élet és Tudomány 20 (1965) No. 29. pp. 1372–1374. – *Újraközölve a „Modell és valóság” c. 1994-ben megjelent kötetben.*

Antall József: Bugát Pál 1793–1865. = Élet és Tudomány 20 (1965) No. 44. pp. 2067–2071. – *Újraközölve a „Modell és valóság” c. 1994-ben megjelent kötetben.*

Antall József: Markusovszky Lajos 1815–1893. = Természettudományi Közlöny 96 (1965) No. 5. pp. 238–239.

Antall József: Semmelweis Ignác (1818–1866). = Természettudományi Közlöny 96 (1965) No. 7. pp. 289–293.

Antall József: Semmelweis. 1818–1865. = Gyógyszerészet 9 (1965) No. 1. pp. 1–5.

1966

Cikk

Antall József: Toldy Ferenc két arca. A diétetika és az irodalomtörténet tanára. = Természettudományi Közlöny 97 (1966) No. 5. pp. 227–230. – *Újraközölve a „Modell és valóság” c. 1994-ben megjelent kötetben.*

Antall József: Semmelweis Ignác tabáni szülőháza és utolsó pesti lakóhelye. = Műemlékvédelem 10 (1966) No. 3. pp. 172–180. és klny. Pfannl Egon: A Semmelweis-ház műemlék helyreállítása c. tanulmányával együtt.

1967

Könyv, könyvrészlet, könyvszerkesztés

Kenyeres Ágnes (főszerk.): Magyar Életrajzi Lexikon. A–K. Bp., 1967. Akadémiai. VIII, 1039 p. (Szerzők: Antall József et al.)

Antall József: Semmelweis Ignác. 1818–1865. In: Az Élet és Tudomány tudományos kalendárium 1968. Bp., 1967. Hírlapkiadó. pp. 209–214.

Cikk

Antall József: Három levél az 1831. évi kolerajárvány idejéből. = Az Országos Orvostörténeti Könyvtár Közleményei – *Communicationes ex Bibliotheca Historiae Medicae Hungarica*. Vol. 42. (1967) pp. 232–236.

Antall József: Lumniczer Sándor, 1821–1892. = Természettudományi Közlöny 98 (1967) No. 1. pp. 14–15.

Nyomtatásban közreadott – kongresszuson, konferencián, emlékűnnepségen elhangzott – előadása

Antall József: Korányi Sándor hagyatéka az Országos Orvostörténeti Könyvtárban és a Semmelweis Orvostörténeti Múzeumban. In: Korányi Sándor emlékére születésének 100. évfordulóján. (Az 1966. jún. 18-án tartott ünnepi ülés anyaga). Szerk.: Magyar Imre, Regöly-Mérei Gyula. Bp., 1967. Akadémiai Kiadó. pp. 129–134. (A Korányi Sándor Társaság tudományos ülései VII.) – *Előadásának szerkesztett és bővített anyaga*

Recenzió

Benedek István: Semmelweis és kora. Bp., 1967. Gondolat. 473 p. Ism.: Antall József. = Természettudományi Közlöny 98 (1967) No. 10. p. 478.

Magyar Életrajzi Lexikon I. A–K. Bp., 1967. Akadémiai. Ism.: Antall József. = Természettudományi Közlöny 98 (1967) No. 12. pp. 574–575.

Gortvay György – Zoltán Imre: Semmelweis élete és munkássága. Bp., 1966. Akadémiai. Ism.: Antall József. = Élet és Tudomány 22 (1967) No. 18.

1968

Cikk

Antall József: Adatok Táncsics Mihály szemműtétjéhez. = Orvostörténeti Közlemények – Communicationes de Historia Artis Medicinae. Vol. 44. (1968) pp. 127–131. – *A folyóirat 44. kötetétől kezdődően Antall a szerkesztője, az 1976-ban megjelent 78–79. kötetétől kezdve főszerkesztője, az 1990-ben megjelent 125–132-es sorszámmal ellátott kötetig.*

Antall József: Lumniczer Sándor és a pesti orvosi iskola. = Orvostörténeti Közlemények – Communicationes de Historia Artis Medicinae. Vol. 45. (1968) pp. 57–73. – *Újraközölve a „Modell és valóság” c. 1994-ben megjelent kötetben.*

Antall, József: Sándor Lumniczer and the Medical School of Pest. = Orvostörténeti Közlemények – Communicationes de Historia Artis Medicinae. Vol. 45. (1968) pp. 75–84.

Antall, József: Une lettre hongroise de Victor Babeş. = Orvostörténeti Közlemények – Communicationes de Historia Artis Medicinae. Vol. 45. (1968) pp. 155–157.

Antall József: Schaffer Károly levele Korányi Sándorhoz. = Orvostörténeti Közlemények – Communicationes de Historia Artis Medicinae. Vol. 45. (1968) pp. 159–161.

Antall, József: Welche Rolle spielten das Familienheim und die Schule in der Entwicklung von Semmelweis' Persönlichkeit? = Orvostörténeti Közlemények – Communicationes de Historia Artis Medicinae. Vol. 46–47. (1968) pp. 95–126. – *Újraközölve a MOT 2012-ben kiadott DVD-jén. A tanulmány magyar nyelvű összefoglalója 2001-ben a „Semmelweis Ignác emlékezete” c. kötetben is megjelent.*

Antall, József: The Contemporary Portraits of Ignác Semmelweis. = Orvostörténeti Közlemények – Communicationes de Historia Artis Medicinae. Vol. 46–47. (1968) pp. 159–164. – *Újraközölve a MOT 2012-ben kiadott DVD-jén.*

Antall József – R. Harkó Viola – Vida Tivadar: Semmelweis Ignác összegyűjtött kéziratai. = Orvostörténeti Közlemények – Communicationes de Historia Artis Medicinae. Vol. 46–47. (1968) pp. 185–267. – *Újraközölve a MOT 2012-ben kiadott DVD-jén. A tanulmányban közölt legfontosabb magyar nyelvű kéziratok, illetve a német nyelvű kéziratok magyar nyelvű fordításai megjelentek 2001-ben a „Semmelweis Ignác emlékezete” c. kötetben is.*

Antall, József: Gedenkbuch über Sándor Korányi. = Orvostörténeti Közlemények – Communicationes de Historia Artis Medicinae. Vol. 46–47. (1968) pp. 277–278.

Antall, József: The exhibition of the Semmelweis Medical Historical Museum opened. = Orvostörténeti Közlemények – Communicationes de Historia Artis Medicinae. Vol. 46–47. (1968) pp. 281–287.

Antall József: Gyógyszertár-múzeum Sopronban. = Orvostörténeti Közlemények – Communicationes de Historia Artis Medicinae. Vol. 46–47. (1968) p. 287.

Antall József: Ernyey József Gyógyszerésztörténeti Könyvtár. = Orvostörténeti Közlemények – Communicationes de Historia Artis Medicinae. Vol. 46–47. (1968) pp. 287–288. – *A könyvtár 1968-ban jött létre, a Semmelweis Orvostörténeti Múzeum, Könyvtár és Levéltár önálló részlegeként.*

Antall József: Kresz Géza Mentőműzeum. = Orvostörténeti Közlemények – Communicationes de Historia Artis Medicinae. Vol. 46–47. (1968) p. 288.

Tóth András – Antall József: A magyarországi felsőoktatás a reformkorban és 1848–49-ben. = Felsőoktatási Szemle 17 (1968) No. 7–8. pp. 415–423.

Antall József – Ladányi Andor: A magyarországi felsőoktatás az abszolutizmus és a dualizmus korában. = Felsőoktatási Szemle 17 (1968) No. 9. pp. 536–546.

Antall József: Victor Babeş magyar nyelvű levele. = Orvosi Szemle – Revista Medicală [Marosvásárhely] 14 (1968) No. 3. pp. 346–347. – *Ugyanaz román nyelven is.*

Antall József: Babarczi Schwartzer Ferenc, 1818–1889. = Természet Világa 99 (1968) No. 12. p. 571. – *Újraközölve a 2000-ben megjelent „Az 1848/49-es szabadságharc egészségügye és honvédorvosai” c. kötetben.*

Antall József: Semmelweis és a pesti orvosi iskola kialakulása. = Élet és Tudomány 23 (1968) No. 26. pp. 1203–1207.

Antall József: Képek a gyógyítás múltjából. A Semmelweis Orvostörténeti Múzeum és Könyvtár állandó kiállítása. = Élet és Tudomány 23 (1968) No. 46. pp. 2168–2171.

Recenzió

Korányi Sándor Emlékkönyv. A Korányi Sándor Társaság Tudományos Ülései. 1966. VII. köt. Bp., 1967. Akadémiai. Ism.: Antall József. = Természet Világa 99 (1968) No. 4. p. 191.

Gedenbuch über Sándor Korányi. Die wissenschaftlichen Sitzungen der Sándor Korányi-Gesellschaft. Band VII (1966). Akademie Verlag. Budapest, 1967. 134 Seiten (ung.). Ism.: A. J. [Antall József.] = Orvostörténeti Közlemények – Communicationes de Historia Artis Medicinae. Vol. 46–47. (1968) pp. 277–278.

Nyomtatásban közreadott – kongresszuson, konferencián, emlékünnepeken elhangzott – előadása

Antall József: Gyógyszerésztörténeti kutatások és múzeumügy. = Magyar Gyógyszerészeti Társaság Győr-Sopron Megyei Szervezetének Híradója 7 (1968) No. 7–8. pp. 3–4. – *Elhangzott 1968. jún. 11-én a soproni Patikamúzeum megnyitása alkalmából rendezett ünnepségen.*

1969**Könyv, könyvrészlet, könyvszerkesztés**

Kenyeres Ágnes (főszerk.): Magyar Életrajzi Lexikon. L–Z. Bp., 1969. Akadémiai. 1104 p. (Szerzők: Antall József et al.) – *CD-ROM-on is megjelent.*

Antall József: Lumniczer Sándor. In: A magyar orvosi iskola mesterei. Szerk.: Réti Endre. Bp., 1969. Medicina. pp. 59–70. (A kötet szerkesztő bizottsága: Sós József, Zsebők Zoltán, Regöly-Mérei Gyula, Antall József)

Cikk

Antall József: Balassa János halálának 100. évfordulójára. = Orvostörténeti Közlemények – Communicationes de Historia Artis Medicinae. Vol. 48–49. (1969) pp. 18–22.

Antall József: Egy ismeretlen levél – Poor Imre szakítása Markusovszky Lajossal. = Orvostörténeti Közlemények – Communicationes de Historia Artis Medicinae. Vol. 50. (1969) pp. 141–148.

Antall József: Jókai Mór ismeretlen levele Korányi Frigyeshez és Laborfalvi Róza halála. = Orvostörténeti Közlemények – Communicationes de Historia Artis Medicinae. Vol. 50. (1969) pp. 149–153.

Antall, József: The Emergence of the System of Modern Higher Education in Hungary 1848–1890. = Orvostörténeti Közlemények – Communicationes de Historia Artis Medicinae. Vol. 51–53. (1969) pp. 61–74. – *Magyar nyelven újraközölve a „Modell és valóság” c. 1994-ben megjelent kötetben, valamint az OPKM által 2001-ben kiadott „Antall József” kötetben.*

Antall, József: Homeopathy and Medical Education in Hungary. = Orvostörténeti Közlemények – Communicationes de Historia Artis Medicinae. Vol. 51–53. (1969) pp. 99–114. – *Magyar nyelven újraközölve 1980–81-ben, majd a „Modell és valóság” c. 1994-ben megjelent kötetben.*

Antall József – R. Harkó Viola – Vida Tivadar: Perlitz tervezete orvosi és sebészeti főiskola létesítésére. = Orvostörténeti Közlemények – Communicationes de Historia Artis Medicinae. Vol. 51–53. (1969) pp. 261–271.

Antall József: Balassa János a Jas-i Orvosok és Természetkutatók Társulatának levelező tagja. = Orvosi Szemle – Revista Medicală [Marosvásárhely] 15 (1969) No. 3. p. 365. – *Balassa János moldvai levelező tagsága.*

Recenzió

Bajza József és Toldy Ferenc levelezése. Sajtó alá rendezte és a jegyzeteket írta: Oltványi Ambrus. Budapest, 1969. (Fontes ad Historiam Litterariam Hungariae Spectantes 9.) Ism.: Antall József. = Orvostörténeti Közlemények – Communicationes de Historia Artis Medicinae. Vol. 51–53. (1969) pp. 293–294.

Nyomtatásban nem közölt – kongresszusokon, konferenciákon, emlékünnepeken elhangzott – előadásai

Antall József: Eötvös és a centralisták egészségügyi politikája – a magyar orvosképzés reformja. – *Elhangzott a Magyar Orvostörténelmi Társaság 1969. nov. 11-én a Budapesti Orvostudományi Egyetem tanácstermében rendezett jubileum ülésén.*

1970

Könyv, könyvrészlet, könyvszerkesztés

Antall, József: Museum affairs concerning medical and pharmaceutical history in Hungary. In: [Medical History in Hungary 1970. Presented to the XXII. International Congress for the History of Medicine.](#) Ed. József Antall. Bp., 1970. Medicina. pp. 25–41. (Orvostörténeti Közlemények – Communicationes de Historia Artis Medicinae Suppl. 4.)

Antall, József: Absolutism and liberalism in health policy in Hungary. In: Medical history in Hungary 1970. [Presented to the XXII. International Congress for the History of Medicine.](#) Ed. József Antall. Bp., 1970. Medicina. pp. 147–156. (Orvostörténeti Közlemények – Communicationes de Historia Artis Medicinae Suppl. 4.)

Antall, József – Karasszon, Dénes: Victor Babeş and the Medical School of Pest. In: Medical history in Hungary 1970. [Presented to the XXII. International Congress for the History of Medicine.](#) Ed. József Antall. Bp., 1970. Medicina. pp. 185–196. (Orvostörténeti Közlemények – Communicationes de Historia Artis Medicinae Suppl. 4.)

Nyomtatásban közreadott – kongresszuson, konferencián, emlékünnepeken elhangzott – előadása

Antall, József: Absolutismus und liberalismus in der sanitären Politik Ungarns. In: XXII. Congres International d'Histoire de la Médecine. Bucuresti, 1970. pp. 315–316. – *Elhangzott a XXII. Nemzetközi Orvostörténelmi Kongresszuson (Bukarest–Constanza, 1970. aug. 30. – szept. 5.).*

Antall, József: Die historischen und Wissenschaftsgeschichtlichen Faktoren der Entwicklung der Pester Medizinischen Schule in der Mitte des 19. Jahrhunderts. = Wissenschaftliche Zeitschrift der Humboldt Universität zu Berlin. Mathematisch-naturwissenschaftliche Reihe.

XIX. (1970) No. 4. pp. 225–226. – *Elhangzott az NDK Orvostörténelmi Társaságának 1969. okt. 1–3. között Weimarban rendezett ülésén. Itt mutatták be a Medimpex támogatásával a Semmelweis Orvostörténeti Múzeum és Könyvtár anyagáról készült „képek a gyógyítás múltjáról” című színes hangosfilmet (német szöveggel).*

Antall, József: Die Homöopathie in Ungarn. = Wissenschaftliche Zeitschrift der Humboldt-Universität zu Berlin. Mathematisch-naturwissenschaftliche Reihe. XIX. (1970) No. 4. pp. 431–432. – *Elhangzott az NDK Orvostörténelmi Társaságának 1969. okt. 1–3. között Weimarban rendezett ülésén.*

Cikk

Antall József: Egy tévedés nyomában – a „Semmelweis-mosdó”. = Orvostörténeti Közlemények – Communicationes de Historia Artis Medicinae. Vol. 55–56. (1970) pp. 225–231.

Antall József: Az orvostörténet mérföldkövei – London és Bécs. = Múzsák Múzeumi Magazin 1 (1970) No. 1. pp. 34–35. – *A londoni Wellcome Orvostörténeti Intézet és a bécsi Egyetemi Orvostörténeti Intézet ismertetése.*

1971

Könyv, könyvrészlet, könyvszerkesztés

Ruttkay László: Jeszenszky Jessenius János és kora. 1566–1621. Bev.: Kapronczay Károly, utószó: Birtalan Győző, szerk. és sajtó alá rend.: Antall József, Birtalan Győző, Buzinkay Géza. Bp., 1971. Semmelweis Orvostörténeti Múzeum és Könyvtár – Medicina. 295 p., 10 t. (Orvostörténeti könyvek)

Fekete Sándor: Tauffer Vilmos. Adatok a magyar szülészeti és nőgyógyászati történetéhez. 1851–1934. Előszó: Zoltán Imre, szerk. és sajtó alá rend.: Antall József, Buzinkay Géza. Bp., 1971. Semmelweis Orvostörténeti Múzeum és Könyvtár – Medicina. 161 p., 10 t. (Orvostörténeti könyvek)

Antall József – R. Harkó Viola: A Semmelweis Orvostörténeti Múzeum és Könyvtár. In: Országos Reuma és Fizioterápiás Intézet. Jubileumi Évkönyv, 1951–1971. Bp., 1971. ORFI. pp. 365–369.

Antall József – Buzinkay Géza – R. Harkó Viola – Vida Tivadar: A magyar balneológia irodalmának kezdetei és törekvések egyetemi oktatására. In: Országos Reuma és Fizioterápiás Intézet. Jubileumi Évkönyv, 1951–1971. Bp., 1971. ORFI. p. 370–378.

Cikk

Antall József – R. Harkó Viola – Vida Tivadar: Az orvosi kar fejlődése Budán és Pesten, 1777–1806. = Orvostörténeti Közlemények – Communicationes de Historia Artis Medicinae. Vol. 57–59. (1971) pp. 119–139.

Antall, József – R. Harkó, Viola – Vida, Tivadar: Die Ofener Jahre der medizinischen Fakultät nach der Übersiedlung der Tyrnauer Universität, 1777–1784. = Orvostörténeti Közlemények – Communicationes de Historia Artis Medicinae. Vol. 57–59. (1971) pp. 141–153.

Antall, József: The Birth of the Medical School of Pest and the Health Policy of the Centralists. = Orvostörténeti Közlemények – Communicationes de Historia Artis Medicinae. Vol. 57–59. (1971) pp. 173–185.

Antall József – R. Harkó Viola: Vehle Ferdinánd kiadatlan orvosi tanulmányi reformtervezete 1848-ból. = Orvostörténeti Közlemények – Communicationes de Historia Artis Medicinae. Vol. 57–59. (1971) pp. 335–350.

Antall József: Klaniczay Gyula 1892–1970. = Orvostörténeti Közlemények – Communicationes de Historia Artis Medicinae. Vol. 57–59. (1971) pp. 373–374.

Antall József – Karasszon Dénes: Babeş Viktor és a pesti orvosi iskola. = Orvosi Hetilap 112 (1971) No. 3. pp. 143–147. – *Újraközölve a „Modell és valóság” c. 1994-ben megjelent kötetben.*

Antall József – Varadi Lilla: Lumniczer Sándor 1821–1892. = Orvosi Hetilap 112 (1971) No. 12. pp. 694–696.

Antall József: A pesti orvosi iskola és a centralisták egészségügyi politikája. Eötvös József halálának 100. évfordulóján. = Orvosi Hetilap 112 (1971) No. 19. pp. 1083–1089. – *Újraközölve 1994-ben a „Modell és valóság”, valamint 2008-ban „A gyógyítás múltjából” c. kötetben.*

Antall József – R. Harkó Viola: A Semmelweis Orvostörténeti Múzeum és Könyvtár rövid ismertetése, kialakulásának története. = Orvosi Könyvtáros 11 (1971) No. 1. pp. 3–15.

Antall József: Kovács Pál orvosi tevékenysége és a homeopatia. = Magyar Gyógyszerészeti Társaság Győr-Moson-Sopron Megyei Szervezetének Híradója 10 (1971) No. 4. pp. 19–21.

Antall József: Az orvos- és gyógyszerésztörténeti múzeumügy Magyarországon. = Múzeumi Közlemények 10 (1971) No. 2. pp. 28–42.

Antall József – Karasszon Dénes: **Babeş** Viktor és a magyar orvostudomány. = Élet és Tudomány 26 (1971) No. 35. pp. 1645–1648.

1972

Könyv, könyvrészlet, könyvszerkesztés

Antall József: Semmelweis Ignác életútja, 1818–1865. In. Antall József (szerk.): Képek a gyógyítás múltjából. Semmelweis Orvostörténeti Múzeum, Könyvtár és Levéltár. Bp., 1972. Medicina. pp. 67–76. (Orvostörténeti Közlemények – Communicationes de Historia Artis Medicinae Suppl. 5.)

Angolul, németül és oroszul is:

Pictures from the Past of the Healing Arts. Editor József Antall. Bp., 1972. Medicina. 129 p., [88 t.] (Orvostörténeti Közlemények – Communicationes de Historia Artis Medicinae Suppl. 5.)

Aus der Geschichte der Heilkunde. Redaktion József Antall. Bp., 1972. Medicina. 133 p., [88 t.] (Orvostörténeti Közlemények – Communicationes de Historia Artis Medicinae Suppl. 5.)

Kartinü lecsernyija v proslom. Redaktor József Antall. Bp., 1972. Medicina. 102 p., [88 t.] (Orvostörténeti Közlemények – Communicationes de Historia Artis Medicinae Suppl. 5.)

Antall, József: State interference and the dilemma of liberalism in the field of medical training and public health. In: Medical History in Hungary 1972. Presented to the XXIII. International Congress for the History of Medicine. Ed. József Antall. Bp., 1972. Medicina. pp. 39–46. (Orvostörténeti Közlemények – Communicationes de Historia Artis Medicinae Suppl. 6.)

Antall, József – Faludy, Anikó – Kapronczay, Károly: József Fodor and public health in Hungary. In: Medical History in Hungary 1972. Presented to the XXIII. International Congress for the History of Medicine. Ed. József Antall. Bp., 1972. Medicina. pp. 169–193. (Orvostörténeti Közlemények – Communicationes de Historia Artis Medicinae Suppl. 6.)

Nyomtatásban közreadott – kongresszuson, konferencián, emlékünnepeken elhangzott – előadása

Antall, József: Prvé roky lekárskej fakulty v Budíne po **prest'ahovaní** z Trnavy (1774–1784). In: Z dejín vied a techniky na Slovensku. Vol. VI. Bratislava, 1972. **Vydavateľstvo Slovenskej Akadémie Vied**. pp. 205–219. – *A Szlovák Tudományos Akadémia rendezésében 1969. október 9-én és 10-én került sor a szomolányi várban az 1769-ben Nagyszombatban alapított Orvosi Kar 200 éves jubileuma alkalmából rendezett ülésre. Itt hangzott el Antall József előadása, amely szlovák nyelven az Akadémia kiadványában jelent meg.*

1973

Könyv, könyvrészlet, könyvszerkesztés

Antall József – Szebellédy Géza: Képek a gyógyítás múltjából. A Semmelweis Orvostörténeti Múzeum. Bp., 1973. Corvina. 144 p.

Antall, József – Szebellédy, Géza: Pictures from the history of medicine. The Semmelweis Medical Historical Museum. Bp., 1973. Corvina. 137 p.

Antall, József – Szebellédy, Géza: Aus den Jahrhunderten der Heilkunde. Semmelweis-Museum für Medizingeschichte, Budapest. Bp., 1973. Corvina. 137 p.

Antall, József – Szebellédy, Géza: Kartyinü iz isztorii medicini. Bp., 1973. Corvina. 137 p. Budapest Lexikon. A–Zs. Bp., 1973. Akadémiai. 1335 p. (Szerzők: Antall József et al.)

Cikk

Antall József (összeáll.): Semmelweis kórtörténetének nyomában. Bécs és Budapest levelezése. + Tracing Semmelweis' case history. Correspondence between Vienna and Budapest. + Auf der Spur der Krankengeschichte von Semmelweis. Korrespondenz zwischen Wien und Budapest. = Orvostörténeti Közlemények – Communicationes de Historia Artis Medicinae. Vol. 66–68. (1973) pp. 129–188.

[Antall József]: Fekete Sándor (1885–1972). = Orvostörténeti Közlemények – Communicationes de Historia Artis Medicinae. Vol. 66–68. (1973) pp. 357–360. – *Antall József a Semmelweis Orvostörténeti Múzeum és Könyvtár munkatársai nevében vett végső búcsút annak első igazgatójától.*

Antall József – Kapronczay Károly: Bugát Pál. = Orvosi Hetilap 114 (1973) No. 28. pp. 1689–1691.

Antall József – Kapronczay Károly: Markusovszky Lajos. = Orvosi Hetilap 114 (1973) No. 30. pp. 1815–1817.

Antall József – Kapronczay Károly: Samuel Hahnemann. = Orvosi Hetilap 114 (1973) No. 32. pp. 1945–1947.

Antall József – Kapronczay Károly: Jan Nepomuk Czermak halálának 100. évfordulójára. = Orvosi Hetilap 114 (1973) No. 40. pp. 2425–2428.

Antall József – Kapronczay Károly: Fodor József (1843–1901). = Természet Világa 104 (1973) No. 6. pp. 259–260.

Antall József: Szóljunk hozzá! = Gyógyszerésztörténeti Diárium. A Magyar Gyógyszerészeti Társaság Gyógyszerésztörténeti Szakosztályának Időszakos Közleményei 2 (1973) No. 3. pp. 37–38. (Hozzászólás ifj. Menner Ödön azonos című felhívásához)

Antall József: Irányelvek a történeti és iparművészeti értékű gyógyszerertári berendezések védelméhez. I–II. = Gyógyszerésztörténeti Diárium. A Magyar Gyógyszerészeti Társaság Gyógyszerésztörténeti Szakosztályának Időszakos Közleményei 2 (1973) No. 3. pp. 38–40.; 2 (1973) No. 4. (Különszám) pp. 22–27.

Antall József: Gyógyítás és tudománytörténet. = Magyar Hírlap, 1973. júl. 1.

Antall József: Semmelweis Orvostörténeti Múzeum. = Magyar Hírlap, 1973. júl. 1.

1974**Könyv, könyvrészlet, könyvszerkesztés**

Sashegyi Oszkár (szerk. és bev.): Iratok a magyar felsőoktatás történetéből. 1849–1867. Közrem.: Antall József et al. Bp., 1974. Felsőoktatási Pedagógiai Központ. 435 p. (Felsőoktatástörténeti kiadványok 3.)

Cikk

Antall József: *Lecturis saltem.* = Orvostörténeti Közlemények – Communicationes de Historia Artis Medicinae. Vol. 71–72. (1974) pp. 15–16. – *Egyebek között a Semmelweis Orvostörténeti Múzeum, Könyvtár és Levéltárhoz tartozó „Arany Sas” patika megnyitása tiszteletére kiadott gyógyszerésztörténeti tematikus szám elé.*

Antall, József – Kapronczay, Károly: Aus den Jahrhunderten der Heilkunde. Semmelweis-Museum für Medizingeschichte in Budapest. = Die Waage 13 (1974) No. 4. pp. 157–160.

Lektorálás

Blázy Árpád: A gyógyszerészet megjelenése és fejlődése Zala megyében, 1711–1847. Lektorálta: Antall József. Zalaegerszeg, 1974. Megyei Tanács. 107 p. (Zalai Gyűjtemény)

Nyomtatásban közreadott – kongresszuson, konferencián, emlékünnepeken elhangzott – előadása

Az 1974. augusztus 25–31. között Budapesten megrendezett nemzetközi orvostörténeti kongresszuson több előadást is tartott, ezek szövege 1976-ban jelent meg nyomtatásban (lásd: Acta Congressus internationalis XXIV historiae artis medicinae. 25–31 Augusti 1974 Budapestini).

1975

Cikk

Antall József: *Lecturis saltem.* In: Antall József – Buzinkay Géza (szerk.): Népi gyógyítás Magyarországon. – Ethnomedicine in Hungary. Bp., 1975. Medicina. pp. 11–12. (Orvostörténeti Közlemények – Communicationes de Historia Artis Medicinae Suppl. 7–8.)

Antall József – Kapronczay Károly: Fodor József és az iskolaegészségügy. = Magyar Pedagógia 75 (1975) No. 1–2. pp. 191–200. – *Újraközölve 1993-ban a „Honoris causa”, 1994-ben a „Modell és valóság”, valamint 2010-ben „A magyarországi közegészségügy szakterületeinek történetéből” c. kötetben.*

Antall József – Kapronczay Károly: Fodor József és az iskolaegészségügy. = Orvosi Hetilap 116 (1975) No. 28. pp. 1647–1650.

Antall, József: L'étrange histoire de Z. Arányi. = Sandorama, 1975. No. 45. pp. 33–35.

Recenzió

Fazekas Árpád: Orvosi emlékek Szabolcs-Szatmárban. Ism.: Antall József. = Szabolcs-Szatmári Szemle, 1975. No. 4. pp. 107–109.

1976

Könyv, könyvrészlet, könyvszerkesztés

Acta Congressus internationalis XXIV historiae artis medicinae. 25–31 Augusti 1974 Budapestini. Tom. 1–2. Redigerunt József Antall, Géza Buzinkay, Ferenc Némethy. Bp., 1976. Museum Bibliotheca et Archivum Historiae Artis Medicinae de I. Ph. Semmelweis Nominata. 736, 744–1670 p.

Nyomtatásban közreadott – kongresszuson, konferencián, emlékünnepeken elhangzott – előadása

Antall, József: The connection of general political development with health policy in Hungary. In: Acta Congressus internationalis XXIV historiae artis medicinae. 25–31 Augusti 1974 Budapestini. Tom. 2. Redigerunt József Antall, Géza Buzinkay, Ferenc Némethy. Bp., 1976. Museum Bibliotheca et Archivum Historiae Artis Medicinae de I. Ph. Semmelweis Nominata. pp. 1199–1202. – *Elhangzott Budapesten a XXIV. Nemzetközi Orvostörténeti Kongresszuson, 1974. aug. 25–31.*

Antall, József: Wien und Budapest in Leben und Werk von I. Ph. Semmelweis. Wien, 1976. Maschinschrift, vervielfaltigt. Ungarisches Pressebüro. 21 p. Klny. – *Eredeti közlés: Ungarn-Hefte [Bécs] 1 (1976) No. 6. pp. 35–55. – Elhangzott a „Zwei Städte im Leben von Ignaz Semmelweis. – Budapest und Ungarn” címmel Bécsben rendezett kongresszuson (Collegium Hungaricum, 1973. nov. 13.)*

Cikk

A. J. [Antall József]: Günther Sievers (1922–1976). = Orvostörténeti Közlemények – Communicationes de Historia Artis Medicinae. Vol. 77. (1976) p. 142.

Antall József – Doleviczényi Péter – Kapronczay Károly: Jan Nepomuk Czermak (1828–1873) a gégetükrözés egyik felfedezője. = Orvostörténeti Közlemények – Communicationes de Historia Artis Medicinae. Vol. 78–79. (1976) pp. 43–55. – *A 78-79. kötettől kezdve Antall József a lap főszerkesztője, egészen az 1990-ben megjelent 125-132-es sorszámmal ellátott kötetig*

Antall, József: Das Semmelweis-Museum in Budapest. = Ungarn Hefte [Bécs] 1 (1976) No. 6. pp. 55–58.

1977

Könyv, könyvrészlet, könyvszerkesztés

Antall, József: Bevezetés + Introduction. In: Huszár, Lajos – Varannai, Gyula: Medicina in nummis. Hungarian coins and medals related to medicine. Editor: József Antall – Géza

Buzinkay. Bp., 1977. Semmelweis Medical Historical Museum, Library and Archives – Medicina. pp. 11–17. (Orvostörténeti könyvek – Libri historiae medicae)

Antall József: A gyógyszerésztörténelem Magyarországon és a Semmelweis Orvostörténeti Múzeum, Könyvtár és Levéltár. [Magyarul és németül.] In: Antall József (szerk.): Historia Pharmaceutica. Bp., 1977. Semmelweis Orvostörténeti Múzeum, Könyvtár és Levéltár – Magyar Orvostörténelmi Társaság. pp. 13–20. (Orvostörténeti Közlemények – Communicationes de Historia Artis Medicinae Suppl. 9–10.)

Cikk

Antall József – Vida Mária: Medicina in artibus. = Múzsák Múzeumi Magazin 8 (1977) No. 2. pp. 24–27.

Antall József: Semmelweis kórtörténete Nyomán. = Orvosi Hetilap 118 (1977) No. 15. pp. 857–858.

Antall József: Semmelweist nem ölték meg. = Élet és Irodalom 21 (1977) No. 20. (máj. 14.) p. 2.

Antall József: Egy évszázados per. Semmelweisről tegnap és ma. = Új Tükör 14 (1977) No. 31.

1978

Könyv, könyvrészlet, könyvszerkesztés

Antall, József: Semmelweis und die ungarische medizinische Schule unter dem Aspekt diagnostischer Leistungen. In: Medizinische Diagnostik in Geschichte und Gegenwart. Festschrift für Heinz Goerke zum 60. Geburtstag. Hrsg. Christa Habrich. München, 1978. Verlag Werner Fritsch. pp. 293–308. (Neue Münchner Beiträge zur Geschichte der Medizin und Naturwissenschaften. Medizinhistorische Reihe, Band 7/8)

Nyomtatásban közreadott – kongresszuson, konferencián, emlékünnepeken elhangzott – előadása

Antall József – Kapronczay Károly: Korányi Frigyes és a pesti orvosi iskola. = Orvosi Hetilap 119 (1978) No. 32. pp. 1969–1971. – *Elhangzott a Magyar Tudományos Akadémián tartott Korányi Frigyes Emlékülésen (Budapest, 1977. dec. 9.)*

Cikk

Antall József: Semmelweis betegsége és halála. Bevezetés a nyilvánosságra hozott bécsi kórtörténet alapján kialakult vitához. = Orvostörténeti Közlemények – Communicationes de Historia Artis Medicinae. Vol. 83–84. (1978) pp. 9–13. – *Újraközölve a 2001-ben megjelent „Semmelweis Ignác emlékezete” c. kötetben és a MOT 2012-ben kiadott DVD-jén.*

Antall, József: Semmelweis' Krankheit und Tod. = Orvostörténeti Közlemények – Communicationes de Historia Artis Medicinae. Vol. 83–84. (1978) pp. 15–21. – *Újraközölve a MOT 2012-ben kiadott DVD-jén.*

Antall József: Semmelweis Ignác hiányzó gimnáziumi tanéve. = Orvostörténeti Közlemények – Communicationes de Historia Artis Medicinae. Vol. 83–84. (1978) pp. 211–213. – *Újraközölve a MOT 2012-ben kiadott DVD-jén. Részlete újraközölve a 2001-ben megjelent „Semmelweis Ignác emlékezete” c. kötetben.*

Antall, József: Das fehlende Schuljahr des Gymnasiasten Ignác Semmelweis. = Orvostörténeti Közlemények – Communicationes de Historia Artis Medicinae. Vol. 83–84. (1978) pp. 215–216. – *Újraközölve a MOT 2012-ben kiadott DVD-jén.*

Antall József – Kapronczay Károly – Vida Tivadar: Jean Martin Charcot, Pierre Marie és Jendrassik Ernő levelezése (1887–1896). = Orvostörténeti Közlemények – Communicationes de Historia Artis Medicinae. Vol. 85. (1978) pp. 103–104.

Antall, József – Kapronczay, Károly – Vida, Tivadar: La correspondance de Jean Martin Charcot, Pierre Marie et Ernő Jendrassik (1887–1896). = Orvostörténeti Közlemények – Communicationes de Historia Artis Medicinae. Vol. 85. (1978) pp. 105–135.

Antall József: Csontváry és a Semmelweis Orvostörténeti Múzeum. = Orvosi Hetilap 119 (1978) No. 45. p. 2781.

Antall József – Kapronczay Károly: Czermák János, a gégetükrözés atyja. = Élet és Tudomány 33 (1978) No. 46. pp. 1446–1448.

Antall József: Család és iskola. Semmelweis Ignác életéből. = Magyar Nemzet, 1978. ápr. 14.

Antall József: Még egyszer a „Semmelweis krimiről”. = Magyar Nemzet, 1978. nov. 12. p. 14.

1979

Könyv, könyvrészlet, könyvszerkesztés

Antall, József – Huszár, Lajos: Medicina in nummis. From the numismatic collection of the Semmelweis Museum for the history of medicine. Eine auswahl aus der numismatischen Sammlung des Semmelweis-Museums für medizinische Geschichte. Bp., 1979. Medimpex – Medicina. 22 p., [150] t.

Kapronczay Károly – Antall József: Toldy Ferenc az orvos. In: Pataki Gyula (szerk.): A Toldy Ferenc Gimnázium évkönyve 1978–79. Bp., 1979. Toldy Ferenc Gimnázium. pp. 69–81.

Nyomtatásban közreadott – kongresszuson, konferencián, emlékünnepeken elhangzott – előadása

Antall, József – Némethy, Ferenc: Geisteswissenschaftliche Strömungen und die Jahrhundertwende. In: Theodor Brugsch (1878–1963). Hallesches Brugsch-Symposium 1978. Hrsg. Wolfram Kaiser, Hans Hübner. Halle/Saale, 1979. Martin-Luther-Univ. pp. 98–101. (Wissenschaftliche Beiträge der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg) – *Elhangzott a Brugsch-Symposiumon (Halle-Wittenberg, 1978. nov. 10.)*

Antall, József: Der Einfluss der Apotheker aus das öffentliche Leben Ungarns im 19. Jahrhundert. = Pharmaceutica Acta Helvetiae 54 (1979) No. 9–10. pp. 295–298. – *Elhangzott a Nemzetközi Gyógyszerésztörténeti Kongresszuson (Basel, 1979. jún. 14.)*. – Magyar nyelven újraközölve a „Modell és valóság” c. 1994-ben megjelent kötetben.

Cikk

Antall József: Lecturis salutem. In: Antall József – Buzinkay Géza (szerk.): Népi gyógyítás Magyarországon. – Ethnomedicine in Hungary. Bp., 1979. Medicina. pp. 11–14. (Orvostörténeti Közlemények – Communicationes de Historia Artis Medicinae Suppl. 11–12.)

Antall, József: Gesundheitliche Aufklärung und Gesundheitserziehung in Ungarn im 18–19. Jahrhundert. = Orvostörténeti Közlemények – Communicationes de Historia Artis Medicinae. Vol. 86. (1979) pp. 25–37.

Antall József – Kapronczay Károly: Toldy Ferenc az orvos. = Orvostörténeti Közlemények – Communicationes de Historia Artis Medicinae. Vol. 87–88. (1979) pp. 105–122.

Antall József: Zárszó a Semmelweis vitához. = Magyar Nemzet, 1979. márc. 3. p. 7.

Antall József: Markusovszky Lajos. (Nagy magyar orvosok). = Magyar Nemzet, 1979. aug. 8.

Antall József: Lumniczer Sándor. (Nagy magyar orvosok). = Magyar Nemzet, 1979. aug. 10.

Antall József: Semmelweis Ignác. (Nagy magyar orvosok). = Magyar Nemzet, 1979. aug. 12.

Lektorálás

Benedek István: Mandragóra. I. Tibet. II. India. Kultúrtörténeti tanulmány különös tekintettel a varázslásra és gyógyításra. Lektorálta: Antall József, Terjék József, Vekerdí László. Bp., 1979. Gondolat. 705 p.

1980

Nyomtatásban közreadott – kongresszuson, konferencián, emlékünnepeken elhangzott – előadása

Antall, József: Organisatorische Reformbestrebungen im militär-ärztlichen Dienst des ungarischen Freiheitskampfes 1848/49. In: Actes du congrès. Vol. I. XXVI^e Congrès International d'Histoire de la Médecine. Plovdiv, 20–25 août 1978. Sofia, 1980. Société scientifique d'histoire de la médecine en Bulgarie pp. 83–85. – *Elhangzott a XXVI. Nemzetközi Orvostörténeti Kongresszuson (Plovdiv, 1978. aug. 24.)*

Antall, József: Die Semmelweis-Forschung und die ungarische medizinische Geschichtsschreibung. In: Jahrbuch der Universität Düsseldorf 1978–80. Düsseldorf, [1980]. Univ. pp. 305–316. – *Elhangzott: Institut für Geschichte der Medizin der Universität zu Düsseldorf által rendezett konferencián (Düsseldorf, Bonn, München, 1979).*

Antall József: A felsőoktatás-történet muzeális jellegű emléanyagának problémái. = Felsőoktatási Szemle 29 (1980) No. 3. pp. 150–158. – *Az ELTE Felsőoktatástörténeti Munkaközösség és FPKK, 1978 novemberi konferenciáján elhangzott előadás szerkesztett és kibővített változata.*

Cikk

Antall József – Kapronczay Károly: Testkultúra, iskolai oktatás a polgári kor hajnalán. = História 2 (1980) Olimpiai különszám. No. 5. pp. 29–30.

Antall József: Az orvosképzés iránya Magyarországon. (A medicina múltjából). = Magyar Nemzet, 1980. No. 264. (nov. 11.) p. 9.

[Anta]l [Józse]f: Patikamúzeum Kőszegen. = Magyar Nemzet, 1980. nov. 12.

Antall József: A nemzeti liberalizmus egészségügyi politikája és a magyar orvosi iskola kialakulása. I. A liberalizmus és a centralisták. (A medicina múltjából). = Magyar Nemzet, 1980. No. 276. (nov. 25.) p. 9.

Antall József: A nemzeti liberalizmus egészségügyi politikája és a magyar orvosi iskola kialakulása. II. A pesti orvosi iskola. (A medicina múltjából). = Magyar Nemzet, 1980. No. 282. (dec. 2.) p. 9.

Antall József: A homeopátia Magyarországon. I. (A medicina múltjából). = Magyar Nemzet, 1980. dec. 30. p. 9. – *Az 1969-es angol nyelvű tanulmány magyar nyelvű változata. Folytatása: 1981-ben.*

1981

Könyv, könyvrészlet, könyvszerkesztés

Antall József: Az európai orvostudomány és gyógyszerészet emlékei. A szerző munkatársai: Kapronczay Károly, Némethy Ferenc, Vida Mária. Bp., 1981. Corvina. 20 p., [120] t.

Antall, József: Bilder aus der Geschichte der europäischen Heilkunde und Pharmazie. Mitarbeiter des Autors: Károly Kapronczay, Ferenc Némethy, Mária Vida. Bp., 1981. Corvina. 20 p., [120] t.

Antall, József: Pictorial history of European medicine and pharmaceuticals. Editorial assistants: Károly Kapronczay, Ferenc Némethy, Mária Vida. Bp., 1981. Corvina. 20 p., [120] t.

Antall, József: Pamjányiki jevropeszkoy medicini i farmacevtiki. V rabote avtoru pomogali: Károly Kapronczay, Ferenc Némethy, Mária Vida. Bp., 1981. Corvina. 20 p., [120] t.

Antall, József: Wien und Budapest im Lebenswerk Semmelweis. In: Festschrift für Erna Lesky zum 70. Geburtstag. Wien, 1981. Hollinek. pp. 13–23.

Nyomtatásban közreadott – kongresszuson, konferencián, emlékünnepeken elhangzott – előadása

Antall, József: Entwicklungstendenzen des Apothekerberufs in Ungarn. = Pharmazeutische Zeitung 126 (1981) No. 10. pp. 417–423. – *Elhangzott tudományos konferencián „Die Richtung des Apothekerberufes in Ungarn aus historischen Aspekt” címmel 1979-ben. A konferencia helyszíne: Institut für Geschichte der Pharmazie der Universität Marburg.*

Antall, József: Johann Nepomuk Czermak (1828–1873), Professor der Physiologie an der Universität Pest. In: Hallesche Physiologie im Werden. Hallesches Symposium 1981. Hrsg. Wolfram Kaiser, Hans Hübner. Halle/Saale, 1981. Martin-Luther-Univ. pp. 133–136. (Wissenschaftliche Beiträge der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg) – *Elhangzott 1981-ben.*

Antall, József – Kapronczay, Károly: Jan Nepomuk Czermak in Hungary. In: E. Schultheisz ed.: History of Physiology. (Proceedings of the 28th International Congress of Physiological Sciences, Budapest 1980). Bp., 1981. Pergamon Press – Akadémiai Kiadó. pp. 77–84. (Advances in Physiological Sciences 21.)

Cikk

Antall József: Az orvostörténelem helyzete Magyarországon. = Orvosi Hetilap 122 (1981) No. 10. pp. 555–560. – *Újraközölve 1994-ben az Orvostörténeti Közleményekben, valamint a „Modell és valóság”-ban, 2001-ben az OPKM által közreadott „Antall József” kötetben, 2002-ben pedig „A múlt magyar orvostörténetészei” c. kötetben.*

Antall József – Kapronczay Károly: Toldy Ferenc, az orvos. = Orvosi Hetilap 122 (1981) No. 34. pp. 2105–2108.

Antall József: A homeopátia Magyarországon. II. (A medicina múltjából). = Magyar Nemzet, 1981. jan. 6. p. 9. – *Az 1969-es angol nyelvű tanulmány magyar nyelvű változata. A I. rész az előző évben jelent meg.*

(–t –z) [Antall József]: Muzeális patika. Ernyey József könyvtár. = Magyar Nemzet, 1981. szept. 16.

Antall József: Gyógyszerésztörténelmi kongresszus hazánkban. = Magyar Nemzet, 1981. szept. 26. p. 5.

1982

Könyv, könyvrészlet, könyvszerkesztés

Insignia medicorum in Hungaria. [[Magyar orvosok címerei](#)]. Antall József és Buzinkay Géza gyűjtése és magyarázatai Vissy Gábor rajzaival. Bp., 1982. Medimpex. 28 p., 20 t. – *Német és angol nyelvű kísérőtanulmánnyal: Wappen ungarischer Aerzte + Coats of Arms of Hungarian Physicians.*

Antall, József: Ungarische Ärzteausbildung im 18. und 19. Jahrhundert. In: **Die Entwicklung des medizinhistorischen Unterrichts. Hrsg. von Arina Völker und Burchard Thaler. Halle/Saale, 1982.** Martin-Luther-Univ. (Wissenschaftliche Beiträge 1982/6 – E 43)

Cikk

Antall, József: Wien und Budapest im Lebenswerk Semmelweis. = Wiener Medizinische Wochenschrift 132 (1982) No. 7. pp. 161–167.

1983

Könyv, könyvrészlet, könyvszerkesztés

Endrőczy Elemér – Farádi László – Kádár Tibor: 100 éves a magyar orvostovábbképzés, 1883–1983. Szerk.: Orvostovábbképző Intézet – Semmelweis Orvostörténeti Múzeum, Könyvtár és Levéltár – Magyar Orvostörténelmi Társaság. Felelős szerk.: Antall József. Bp., 1983. Medicina. 76 p. (Az „Orvostörténeti közlemények” 1983. évi különszáma)

Nyomtatásban közreadott – kongresszuson, konferencián, emlékünnepeken elhangzott – előadása

Antall, József: Herausbildung der wissenschaftlichen Pharmazie in Ungarn und die Pester Medizinische Schule. In: Veröffentlichungen der Internationalen Gesellschaft für Geschichte der Pharmazie. Neue Folge. Bd. 52. Stuttgart, 1983. pp. 101–104. – *Elhangzott a Nemzetközi Gyógyszerésztörténeti Kongresszuson. (A teljes kongresszus időtartama: Budapest, 1981. szept. 29. – okt. 2.)*

1984

Könyv, könyvrészlet, könyvszerkesztés

Antall József: Semmelweis szülőháza – a Múzeum otthona. + Semmelweis Ignác életútja, 1818–1865. In: Antall József – Buzinkay Géza (szerk.): Képek a gyógyítás múltjából. 2. jav. kiad. Bp., 1984. Medicina. pp. 11–25. (Orvostörténeti Közlemények – Communicationes de Historia Artis Medicinae Suppl. 13–14.)

Antall József – Kapronczay Károly – Pataki Zoltán – Szlatky Mária – Vida Mária: Az orvostudomány és a gyógyszerészet története. Kiállítási vezető. In: Antall József – Buzinkay Géza (szerk.): Képek a gyógyítás múltjából. 2. jav. kiad. Bp., 1984. Medicina. pp. 27–70. (Orvostörténeti Közlemények – Communicationes de Historia Artis Medicinae Suppl. 13–14.)

A kiadvány német nyelvű változata:

Antall, József – Buzinkay, Géza red.: Aus der Geschichte der Heilkunde. Museum, Bibliothek und Archiv für die Geschichte der Medizin „Ignác Semmelweis”. 2. verb. Ausg. Bp., 1984. Medicina. 157 p., [88] t. (Orvostörténeti Közlemények – Communicationes de Historia Artis Medicinae Suppl. 13–14.)

Kempler Kurt: A magyarországi gyógyszerészet a századfordulón. 1888–1914. Szerk.: Antall József, Buzinkay Géza. Előszó: Schultheisz Emil. Bp., 1984. SOMKL. 203 p. (Orvostörténeti könyvek)

Cikk

[Antall József]: Némethy Ferenc (1932–1979). = Orvostörténeti Közlemények – Communicationes de Historia Artis Medicinae. Vol. 107–108 (1984) pp. 233–234. – *Újraközölve 2002-ben, „A múlt magyar orvostörténészei” c. kötetben.*

1985

Könyv, könyvrészlet, könyvszerkesztés

Antall, József: Pharmazeutische Museologie und das Semmelweis-Institut. In: Orbis Pictus. Kultur- und pharmaziehistorische Studien. Festschrift für Wolfgang Hagen Hein zum 65. Geburtstag. Frankfurt am Main, 1985. Govi. pp. 293–303.

Nyomtatásban közreadott – kongresszuson, konferencián, emlékünnepeken elhangzott – előadása

Antall, József: Das medizinhistorische Museumswesen in Ungarn. (Vortrag auf dem Int. Med. hist. Symp. in Ingolstadt am 11. Juni 1983). In: Jahrbuch des Deutschen Medizinhistorischen Museums 5 (1983–1985). Ingolstadt, 1985. pp. 47–51. – *Elhangzott a Nemzetközi Orvostörténeti Kongresszuson (Ingolstadt, 1983. jún. 11.)*

Cikk

Antall József: Lecturis salutem. [Magyarul és angolul.] = Orvostörténeti Közlemények – Communicationes de Historia Artis Medicinae. Vol. 109–112. (1985) pp. 9–10. [Témája: A természettudományok és a medicina a reneszánsz és a reformáció korában + In memoriam Johannes Sambucus.]

Lektorálás

Barátok a bajban. Lengyel menekültek Magyarországon 1939–1945. Bp., 1985. Európa. 653 p. (Emlékezések) Lektorálta: Antall József, Juhász Gyula, Kapronczay Károly.

1986

Könyv, könyvrészlet, könyvszerkesztés

Antall József: Magyar–holland orvostörténeti kapcsolatok. Gondolatok, teendők, kutatási irányok. In: Bernáth István (szerk.): Hollandból magyarra... Kultúrhistóriai tanulmányok és szemelvények. Bp., 1986. Terra. pp. 133–148. – *Újraközölve a „Modell és valóság” c. 1994-ben megjelent kötetben, valamint az OPKM által 2001-ben közreadott „Antall József” című kötetben.*

Lektorálás

Bóna Endre: Medicina in nummis Szegediensis. Szegedi vonatkozású orvos-gyógyszerész történeti emlékek. Szerk.: Péter László. Lektorálta: Antall József, Huszár Lajos. Szeged, 1986. Somogyi-könyvtár. 114 p.

1987

Könyv, könyvrészlet, könyvszerkesztés

Antall, József: Niederländisch–ungarische Beziehungen im 17. und 18. Jahrhundert aus medizinhistorischer Sicht. In: Dixhuitième. Zur Geschichte von Medizin und Naturwissenschaften im 18. Jahrhundert. Hrsg. von Arina Völker. Halle/Saale, 1987. Martin-Luther-Univ. pp. 148–149. (Wissenschaftliche Beiträge der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. Tom.: Beiträge zur Universitätsgeschichte)

Nyomtatásban közreadott – kongresszuson, konferencián, emlékünnepeken elhangzott – előadása

Antall, József: Die neuralgische Punkte der Semmelweis-Forschung. In: Atti del XXXII Congresso Nazionale della Società Italiana di Storia della Medicina. (Padova – Trieste, 19–21 settembre 1985). Padova, 1987. La Garangola. pp. 117–125. – *Elhangzott: XXXII Congresso Nazionale della Società Italiana di Storia della Medicina (Padova – Trieste, 1985. szept. 19–21.)*

Cikk

Antall József – Kapronczay Károly: A Budapesti Királyi Orvosegyesület Levéltára, mint a hazai orvostörténetírás forrása. = Levéltári Közlemények 58 (1987) No. 1–2. pp. 5–12. (Varga Jánosnak... születése 60. évfordulója alkalmából.)

1988

Könyv, könyvrészlet, könyvszerkesztés

Mayer Ferenc Kolos: Az orvostudomány története. 2. bőv. kiad. Szerk.: Antall József. Bp., 1988. Magyar Orvostörténelmi Társaság – Téka. XII, 382 p. – *Az 1927-ben megjelent mű szerző által bővített kiadása.*

Antall József – Kapronczay Károly: A nagyszombati orvosi kar felállítása és a magyar orvosképzés iránya. In: Antall József – Birtalan Győző – Schultheisz Emil (összeáll. és

szerk.): Historia medica hungarica. Tanulmányok és arcképek a magyar medicina múltjából. Bp., 1988. Medicina. pp. 21–23.

Antall József: A nemzeti liberalizmus egészségügyi politikája és a pesti orvosi iskola. In: Antall József – Birtalan Győző – Schultheisz Emil (összeáll. és szerk.): Historia medica hungarica. Tanulmányok és arcképek a magyar medicina múltjából. Bp., 1988. Medicina. pp. 24–28.

Antall József: Markusovszky Lajos (1815–1893). In: Antall József – Birtalan Győző – Schultheisz Emil (összeáll. és szerk.): Historia medica hungarica. Tanulmányok és arcképek a magyar medicina múltjából. Bp., 1988. Medicina. pp. 36–38.

Antall József: Semmelweis Ignác (1818–1865). In: Antall József – Birtalan Győző – Schultheisz Emil (összeáll. és szerk.): Historia medica hungarica. Tanulmányok és arcképek a magyar medicina múltjából. Bp., 1988. Medicina. pp. 39–42.

Antall József: Lumniczer Sándor (1821–1892). In: Antall József – Birtalan Győző – Schultheisz Emil (összeáll. és szerk.): Historia medica hungarica. Tanulmányok és arcképek a magyar medicina múltjából. Bp., 1988. Medicina. pp. 43–45. – *Újra megjelent a 2000-ben kiadott „Az 1848/49-es szabadságharc egészségügye és honvédorvosai” c. kötetben.*

Antall, József: Die Grenzen der Medizingeschichte und das Museumswesen. In: Jahrbuch der Universität Düsseldorf. 1988. pp. 81–85.

Nyomtatásban közreadott – kongresszuson, konferencián, emlékünnepeken elhangzott – előadása

Antall, József: Der medizinhistoriker István Wessprémi, 1723–1799. In: Johann Heinrich Schulze (1687–1744) und seine Zeit. In: Hallesches Symposium 1987. Hrsg. von Wolfram Kaiser und Arina Völker. Halle/Saale, 1988. Martin-Luther-Univ. pp. 74–76. (Wissenschaftliche Beiträge der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. Tom.: Beiträge zur Universitätsgeschichte)

Cikk

Antall József: Az orvostörténet műhelyében. = Magyar Hírek 41 (1988) No. 15. pp. 8–9.

Lektorálás

[Birtalan Győző: Európai orvoslás az újkorban.](#) Lektorálta: Antall József, Szállási Árpád. Bp., 1988. Medicina. 146 p. ([Orvostörténeti Közlemények. Suppl. 15–16.](#))

1989

Könyv, könyvrészlet, könyvszerkesztés

Mayer, Claudius F.: Plato to pope Paul. Pages from the history of population problems and utilization of human genetic knowledge throughout the ages. Ed.: József Antall. Bp., 1989. Springer Hungarica. 82, [2] p. (Orvostörténeti Közlemények. Suppl. 17.)

Nyomtatásban közreadott – kongresszuson, konferencián, emlékünnepeken elhangzott – előadása

Antall, József: Staatsraison und Edukationspolitik in der ungarischen Aufklärungsperiode. In: Johann Christian Reil (1759–1813) und seine Zeit. In: Hallesches Symposium 1988. Hrsg. von Wolfram Kaiser und Arina Völker. Halle/Saale, 1989. Martin-Luther-Univ. pp. 135–138. (Wissenschaftliche Beiträge Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg)

Cikk

Antall József – Kapronczay Károly: A magyar egészségügy az abszolutizmus és a dualizmus korában. = Magyar Tudomány 34 (1989) No. 10–11. pp. 903–915. – *Németül megjelent 2003-ban.*

1990

Az Orvostörténeti Közlemények (Communicationes de Historia Artis Medicinae) 1990-ben megjelent 125-132-es sorszámmal ellátott kötetéig annak főszerkesztője.

Lektorálás

Benedek István: Hügieia. Az európai orvostudomány története jelesebb doktorok életrajzával. Ókor, középkor, reneszánsz, újkor kezdete. Lektorálta: Antall József, Szállási Árpád. Bp., 1990. Gondolat. 270 p., 16 t.

1991

Könyv, könyvrészlet, könyvszerkesztés

Aus der Geschichte der Heilkunde. Ein Führer zum Semmelweis Medizinhistorischen Museum [!Museum] Red.: József Antall et al. 3. gek. Ausg. Bp., 1991. Museum, Bibliothek und Archiv für die Geschichte der Medizin „Ignác Semmelweis”. 93 p., [20] t. (Orvostörténeti Közlemények – Communicationes de Historia Artis Medicinae Suppl. 13–14.)

Antall, József: Ignaz Semmelweis (1818–1865). In: Klassiker der Medizin II. Von Philippe Pinel bis Viktor von Weizsäcker. Hrsg. Dietrich von Engelhardt und Fritz Hartmann. München, 1991. Beck. pp. 190–202. – *Magyar nyelven újraközölve a „Modell és valóság” c. 1994-ben megjelent kötetben.*

1992

Lektorálás

Vida, Mária: Spas in Hungary in ancient times and today. Bp., 1992. Semmelweis Kiadó. 36, [2] p., [30] t. Translated by Éva Vámos. Referees: József Antall, Emil Schultheisz. – *Ugyanaz német nyelven 1993-ban jelent meg.*

Schultheisz Emil – Birtalan Győző: Orvostörténelem. Egyetemi jegyzet. Szaklektor: Antall József. Bp., 1992. Semmelweis Orvostudományi Egyetem Általános Orvostudományi Kar. 242 p.

1993

Könyv, könyvrészlet, könyvszerkesztés

Antall József – Kapronczay Károly: Fodor József és az iskolaegészségügy. In: Honoris causa. Fodor József születésének 150. évfordulójára. Szerk.: Virágh Zoltán. Bp., 1993. Magyar Higiénikusok Társasága. pp. 43–52. – *Az 1975-ös cikk újraközlése.*

Antall, József: Semmelweis und die Pester medizinische Schule. In: Weinsheimer, Gerd: Das Modell einer Zahnarztpraxis mit Labor (1896) im Semmelweismuseum Budapest. Vorwort von P. Schulz und M. Putscher. Köln, 1993. Forschungstelle Robert-Koch-Strasse. pp. 1–22. (Kölner medizinhistorische Beiträge)

Antall, József: Semmelweis's birthplace – the home. + The Life of Ignác Fülöp Semmelweis. In: Pictures from the Past of the Healing Arts. A Guidebook to the Semmelweis Museum, Library and Archives. Second revised and abridged edition. Bp., 1993. Semmelweis Kiadó. pp. 11–26. (Orvostörténeti Közlemények – Communicationes de Historia Artis Medicinae Suppl. 18.)

Antall, József – Kapronczay, Károly – Vida, Mária: Pictures from the Past of the Healing Arts (guide to the exhibition). In: Pictures from the Past of the Healing Arts. A Guidebook to the Semmelweis Museum, Library and Archives. Second revised and abridged edition. Bp., 1993. Semmelweis Kiadó. pp. 27–82. (Orvostörténeti Közlemények – Communicationes de Historia Artis Medicinae Suppl. 18.)

Cikk

Antall József – Kapronczay Károly: Fodor József és az iskolaegészségügy. = Egészségtudomány 37 (1993) No. 2. pp. 139–148. – *Az 1975-ös cikk újraközlése.*

1994

Nyomtatásban közreadott – kongresszuson, konferencián, emlékünnepeken elhangzott – előadása

Antall József: Megnyitó beszéd. In: Harmat Pál: Freud, Ferenczi és a magyarországi pszichoanalízis. A budapesti mélylélektani iskola története, 1908–1993. 2. átd., bőv. kiad. Bp., 1994. Bethlen. pp. 3–9. – *Elhangzott a Magyar Tudományos Akadémián 1987. okt. 30-án „A pszichoanalízis magyarországi története” című kiállítás megnyitóján.*

Összefoglaló: Antall József, a későbbi miniszterelnök, évtizedeken át a Semmelweis Orvostörténeti Múzeum, Könyvtár és Levéltár egyik vezetője, főigazgatója volt. Neki köszönhető, hogy az orvostörténeti kutatások múzeumi, könyvtári és levéltári feladatai egységes intézményként működhettek, és hogy az elődei által megindított periodikájuk egyre bővülő tartalommal – azóta is – megjelenik. 1974-ben szervezőmunkájának köszönhetően tarthatták meg Budapesten a Nemzetközi Orvostörténeti Kongresszust. Sokat tett Semmelweis életművének elfogadtatása érdekében. Ez a bibliográfia a nem orvostörténeti jellegű történettudományi és politikai írásait nem tartalmazza.

További irodalom: Az orvostörténész, művelődéstörténész és tudományszervező Antall József írásaiból. Születése 80. évfordulója tiszteletére. Összeállította: Kapronczay Károly. Sajtó alá rendezte: Gazda István. Magyar Orvostörténelmi Társaság, Semmelweis Orvostörténeti Múzeum, Könyvtár és Levéltár, Magyar Tudománytörténeti Intézet. Bp., 2012. 498 p. (A kötet nem csak a nyomtatásban megjelent tanulmányaiból ad komoly válogatást, hanem kéziratban maradt írásaiból is.)

Fekete Lajos 1864-es összegzése a magyar orvostudomány kiemelkedő múltbeli képviselőiről. (Forrásközlés)

A summary of the outstanding representatives from the past of the Hungarian medicine written by Lajos Fekete in 1864 (source communication)

Dr, Kapronczay Katalin PhD

Semmelweis Múzeum, Levéltár és Könyvtár

kapronczaykatalin@semmelweis.museum.hu

Initially submitted October 05. 2012; accepted for publication December 15, 2012

Abstract:

Lajos Fekete, historian of medicine, published a study about the classic centuries of Hungarian medicine. Before that he made a lot of research on sources and wrote the biographies of the outstanding Hungarian physicians. Most of his writings remained in the form of manuscript. His study republished here with additional notes is an antecedent of his great work. It was originally published in 1864. Kulcsszavak: gyógyszerészképzés, Gyógyszerésztudományi Kar, Csehország, Szlovákia

Kulcsszavak: orvostudomány története (Magyarország), orvostörténet-írás, neves orvosok

Keywords: medicine (Hungary), history of medicine, prominent physicians

Az ismert orvostörténész, Fekete Lajos (1834–1877) nagy orvostörténeti kéziratának egyik változata a Semmelweis Orvostörténeti Múzeum, Könyvtár és Levéltárban, másik változata pedig az Országos Széchényi Könyvtár Kézirattárában található. Ezekből kitűnik, hogy Fekete – kutatásai megkezdésekor – számos biográfiai kutatást is végzett. Kéziratos hagyatéka folyamatos kutatómunkára utal, amelynek célja mindenképpen a magyar orvostörténet lehetőség szerinti legteljesebb, minden fontos szempontot figyelembe vevő megírása volt.

Az Országos Széchényi Könyvtárban található egy olyan könyvészeti összeállítás is, amely minden valószínűség szerint egy orvostörténeti pályázatra benyújtott írásának bővített változata (a pályázat részleteit tárgyalom a Fekete-féle kéziratot közlő kötetemben). Ugyancsak a korábban megjelent magyar orvosi munkák annotált leírásait tartalmazza egy

1 Fekete Lajos: A Magyarhoni Orvossebész, állatgyógyászati, állat-, növény, ásvány és vegytani szakirodalom könyvészeti kimutatása a 16-ik századtól kezdve máig. 1875. 82 p. – Fol. Hung. 1284.

www.kaleidoscopehistory.hu

dr. Kapronczay Katalin PhD

másik összeállítás.² A magyar sebészet történetét feldolgozó írásmű tartalmilag hasonlatos a 'Történelmi Tár'-ban, posztumusz munkaként megjelent közleményhez.³ A két orvos-életrajzi gyűjtemény egyértelműen sugallja, hogy nem végleges formában elkészült munkákról van szó, a többször elkezdett, folyamatosan javított fogalmazvány, a kihúzott és betoldott szövegrészek erre utalnak.⁴ Nyilvánvaló, hogy ezek a szövegek kerültek be a lehető legtökéletesebb megfogalmazásban és csoportosításban az 1872-ben írott '*Magyar orvosi történet*'-ba.⁵ Az összegyűjtött anyag nyomtatásban való kiadása szándékában volt Fekete Lajosnak, erre utal a 'Gyógyászat' 1873. évi kötetében folytatásokban közölt járványtörténete.⁶ Az első rész megjegyzésében ugyanis ezt olvassuk: „*Mutatvány Fekete Lajos tr. Ügyfelünknek „Magyar orvosi irodalom története” című, sajtó alá készített művéből*”. Jegyezzük meg, hogy hasonló témában, hasonló tartalommal,⁷ egy évvel korábban jelent meg Feketének önálló kötete. Az 1872-ben elkészült – szerintünk legteljesebb – magyar orvostörténet egyes részleteire ismerünk rá a 'Századok' c. folyóiratban, 1874-ben megjelent cikkben (pl. a pogány gyógyító hagyományok, mágikus erejű ráolvasások).⁸ Fekete Lajos szorgos és értékes orvostörténeti munkássága azonban korai halála miatt nem tudott tökéletesen kibontakozni. Szinte csaknem biztosra vehetjük, hogy a Magyar Orvosok és Természetvizsgálók Vándorgyűlésein meghirdetett pályázaton részt vett volna összegyűjtött anyagával.

Az alábbi írás Fekete Lajos 1872-es hatalmas orvostörténeti kézírata előmunkálatának tekinthető.

*

Fekete Lajos

Az orvosok Magyarországon⁹ (Íródott: 1864-ben)

Őseinknél, midőn e hazában ezred év előtt letelepedtek, már voltak orvosok. Őskori emlékeinket nagyobbára megemésztvén a viszontagságos idő, tisztán ki nem mutathatjuk, nem körvonalazhatjuk az ő működési körüket, gyógymódjukat. Homályos emlékek, hagyományok töredékei közt kell azokat kiböngészni, s így jövünk rá, hogy az orvosi tisztet pogány eleinknél is – mint minden népénél – a papok, vagyis, az ősi nyelvben főntartott szóval: a „táltosok” végezték. Ők voltak a népnek papjai, tanítói, bölcsei, jósai, orvosai. Régi kútfők említést tesznek még mellettük a jósnőkről, javasasszonyokról, kiket pythonissa = varázsoló néven neveztek, kik szintén a bűbáj, varázsolás, kuruzsolás gyakorlóiként állítatnak elő, s valószínűleg igen gyarló szerekkel orvosolhattak, minők váltak például az igézés vagy

2 Fekete Lajos: Madártávlatbeli áttekintés az orvosi magyar irodalom három századi termékei fölött. Év megjelölése nélkül. 35 p. – Fol. Hung. 1286.

3 Fekete Lajos: A sebészet rövid történelme Magyar Országban. Év megjelölése nélkül. 32 p. – Fol. Hung. 1285.; Fekete Lajos: Adalék a magyar sebészet történetéhez. = Történelmi Tár 1 (1878) pp. 87–98.

4 Fekete Lajos: A 19. századi jelesebb magyar orvosok. Év megjelölése nélkül. 100 p. – Fol. Hung. 1287.; Fekete Lajos: Magyar orvosi írók életrajz gyűjteménye. Év megjelölése nélkül. 340 p. Quart. Hung. 1837.

5 Fekete Lajos: Magyar orvosi történet, vagy az Orvostan és irodalma Magyar Országban. Kisújszállás, 1872. 233 p. – Fol. Hung. 1283.

6 Fekete Lajos: A Magyarországon pusztított ragályos és járványos kórok rövid ismertetése. 1000-ik évtől máig. = Gyógyászat 13 (1873) No. 18–22., No. 24–32., No. 34–38.

7 Fekete Lajos: A magyarországi ragályos és járványos kórok rövid történelme. Debrecen, 1872. Városi ny.

8 Fekete Lajos: A gyógytan a régi magyaroknál. 1–2. rész. = Századok 8 (1874) pp. 380–395, 477–491.

9 Forrás: Fekete Lajos: A gyógytan története rövid kivonatban. Pest 1864. Demjén és Sebes. pp. 191–197. – Az íráshoz néhány könyvészeti és magyarázó lábjegyzetet fűzünk.

bűvszemmel verés (íralás, megpökdösés, ráolvasás stb.), mely gyógycselekvények az ősvallás kimúltával a babonába aljasodva maradtak fenn, sőt a köznépnél mai napig is érvénnyel bírnak.

A egyes házból származott királyaink alatt már olasz orvosokat találunk királyaink oldalán házi orvosul, a nép közt pedig folytonosan a javasasszonyok végezték az orvosi tiszteket, kiknek gyógy módjuk kenés-fenésben, íralásban, fürdőzésben határozódott. A középső századokban a fejedelmi bőkezűséggel dotált főiskolák, mint a Zsigmond alapította Sunda, a Nagy Lajos állította pécsi, s veszprémi főiskolák, bár oklevelileg kimutatható, hogy bennük egy-egy orvost alkalmaztak tanárnak – még orvosokat nem képeztek. Kik nemzetünkéből az orvosi pályára akarták magukat képezni, azok az olasz, akkori híres orvosképző intézeteket kényszerültek meglátogatni, mint az 1158-ban alakult bolognai, 1228-ban alakult páduai, római, páviai egyetemeket.

A reformáció kezdetével a XVI. században látjuk csak, hogy magyar ifjak is adták magukat az orvosi pályára, de ekkor már nem az olasz, hanem a reformáció hazáját, a német, svájci, s belga egyetemeket látogatták. Ennek titka abban rejlik, hogy jobbára protestáns vallásúak lévén, a hittan tanulmányozása végett keresték inkább föl ezeket az egyetemeket, s az orvosi pálya rövid, 3 év lévén, azt a papival együtt könnyen, s kevés költséggel kitanulhatták. Így aztán papok és orvosok voltak egy személyben, s a hazában – hol az orvosoknak különben is szűkében voltak – arra a pályára adták magukat, melyik az anyagi érdeket tekintve, részükre előnyösebbnek, kamatosabbnak kínálkozott.

Ilyen híresebb orvosok voltak a magyarok közt a XVI. században:

Balsaráti Vitus Jánost (1529–1575), ki pap és orvos is volt, Melanchton Fülöp ajánlatára – kinek igen kedves tanítványa volt – Perényi Gábor taníttatta a gyógytanra a bolognai és páduai egyetemeken. IV. Pál pápának fél évig volt udvari orvosa, de reformált hite itt kitudódván, menekülnie kellett, s hazájába visszajött, hol Sárospatakon tanárrá és lelkésszé választatott, mely minőségében halt meg hirtelen üszkös vérhasban 46 éves korában. Magyar nyelven írt négy könyvet a „seb gyógyítás mesterségéről”, de ezek vagy elvesztek, vagy kéziratban maradtak.¹⁰

Jordán Tamás (1539–1585) kolozsvári születésű, a bolognai, a páduai, a páviai, a római és a bécsi egyetemen tanult. Korának nagy híré orvosa, Miksa császárnak és királynak udvari orvosa, s a császári udvarnál közkedvességet nyert tudós. Fennmaradt egy latin nyelven írott műve: *'De lue pannonica'*, amelyben a hagymázt vagy talán a csömört érti-e inkább e kör elnevezése alatt – nem tűnik ki eléggé irataiból.

Joannes Sambucus vagy Zsámboki János (1531–1584), Miksa és Rudolf császárok főorvosa, nagy híré nyelvtudós és történetíró.

Bauzner (Bausner, Pauschner) Sebestyén „artium liberalium magister et doctor medicinae”, brassói orvos, 1550-ben írt egy értekezést a „döghalálról”.¹¹

Kyr Pál 1550-ben brassói orvos és tanár, hol a bölcséletet és természettant tanította. Fennmaradt művei: *'Sanitatis stvdium ad imitationem aphorismorum compositum'*, valamint *'Alimentorum uires breuiter et ordine alphabetico positae'* 1551-ből.¹²

10 Ezek között említendőek a *'De remediis pestis prophylacticis'*, valamint *'A magyar chirurgia, az az a seb gyógyításának mesterségéről'* írt négy könyvek című munkái.

11 Sebastianus Bauzner (Pasuchner): *Libellus de remediis adversus luem pestiferam. Cibinii. 1550.* Borsa Gedeonnak a műhöz fűzött megjegyzése a következő: „Sebastian Pauschnertől Szabó Károly csupán egy művet közölt: *'Libellus de remediis adversus luem pestiferam. Cibinii, 1550'*. Miután ezt a Magyarországon elsőnek nyomtatott orvosi könyvet valójában német nyelven és címmel 1530-ban készítették Nagyszebenben”. Lásd: Borsa Gedeon: Sebastian Pauschner, az első Magyarországon megjelent orvosi munka szerzője és nyomtatásban kiadott munkái. = Orvostörténeti Közlemények, Vol. 27. (1963) pp. 257–271.

(Bánfi) Hunyadi Ferenc Báthori István és Zsigmond erdélyi fejedelem orvosa, találékony eszű, s tréfás orvos. Történetileg híres arról, hogy midőn Báthori Sinan basa ellen hadjáratra készült, azt híresztelte el magáról, miképp ő tud oly orvosi szert készíteni, melyet ha valaki használ, azt a csatagolyó nem találja el. E hír a fejedelemnek is tudomására esvén, tüstént hivatja orvosát, ki még ura előtt is bizonytalán állítja, hogy ő valóban ily csudaszert talált fel. A fejedelem már ekkor útban volt táborával Sinan ellen, s kérte az orvost, mutassa elő neki csuda gyógyszerét, de Hunyadi magát föltalálva felel: „Nagyságod megbocsásson! mert az orvosi szer ládámban van, melyet pedig Brassóban hagytam!” Báthori erre elküldi Hunyadi Brassóba a specifikumokért, s az el is ment, de a kívánt orvosi szert nem küldte el, hanem ahelyett küldött egy üzenetet, illetőleg tanácsot a fejedelem számára, melyet úgy mond, ha használ, s követni fog a fejedelem Brassóban, nem fogja találni az ellenség golyója, azaz a hadjáratot vonja vissza, s maradjon veszteg Brassóban. A tanács használt is.

A XVII. századból híres magyar orvosok:

Árkosi Tegző Benedek háromszéki székely, Páduában tanult, később az unitáriusoknál Kolozsvárott tanár lett.

Csanaki Máté (1595–1640) sárospataki tanár, 1634-ben I. Rákóczi György udvari orvosa. Fennmaradt tőle *'Az döghalalrol valo rövid elmélkedés'* című műve.¹²

Pápai Páriz Ferenc (1649–1716) egyike kora leghíresebb orvosainak. Tanult Lipcsében, Helmstädtban, Heidelbergben és Bázelen, Heidelbergben bölcséletet is tanított, Bázelen pedig tudományos képzettségéért „academiae assessor”-rá tétetett. 1676-ban hazatérve Nagyenyedre tanáruvá választott, s e minőségében hunyt el. Híres gyakorlóorvos, nem említve egyházi és bölcséleti dolgozatait, orvosi művének címét iktatjuk ide csak: *'Pax Corporis az az: Az emberi Testnek belsoe Nyavalyáinak Okairól, Fészkeiroel, s' azoknak Orvoslásának módgyáról való Tracta'*,¹⁴ mely igen sok kiadást ért magyar orvosi mű. Írt Pápai Páriz egy híres latin–magyar szótárt is, mely még ma is használható.¹⁵

Köleséri Sámuel (1663–1732) „artium liberalium Magister Dr. Medicinae”, Bod Péter írja felőle:¹⁶ „az Orvoslás mesterségében pedig nagy földön mássa nem vólt; a' ki olly jól a' nyavalyák okait észre vehette vólna, 's olly fundamentomosan orvosolhatta vólna. Nem

12 Sanitatis stvdium ad imitationem aphorismorum compositum. + Item, alimentorum uires breuiter et ordine alphabetico positae. Autore Paulo Kyr medico. [Brassó], 1551. [Wagner].

13 Az döghalalrol valo rövid elmélkedés, melyben az dög halálnak mivolta... az Szent Írásból, természetnek foliásából és historiákból világosan meg magiaráztatnak Czanaki Mathe által. [Kolozsvár], 1634 [typ. Heltai]. [8], 136 p.

14 Pax Corporis az az: Az emberi Testnek belsoe Nyavalyáinak Okairól, Fészkeiroel, s' azoknak Orvoslásának módgyáról való Tracta. Mellyet mind éloe tudós Tanítóinak szájokból, mind a Régieknek tudós Írásokból, mind pedig maga sok Betegek koeruel való Tapasztalásiból summáson oeszve-szedett, és sok uegyefogyott szegényeknek hasznokra, mennyire lehetett értelmessen, világossan Magyar nyelven ki-adott: PAPAÍ PARIZ FERENCZ, M. D. Helvetiában azon Facultásban Hites Assessor, az Enyedi Collegiumban edgyik méltatlan Tanító. I. Johan. 3. v. 18. Cselekedettel és valósággal. Kolosvaratt Nyomtatta Némethi Mihály, M.DC.XC. Esztendoeben. [6] lev., 320 p., [2] lev.

15 Dictionarium Latino-Hungaricum, Succum & medullam purioris Latinitatis, ejusque genuinam in Lingvam Hungaricam conversionem, ad mentem & sensum proprium Scriptorum Classicorum, exhibens: Indefesso XV. Annorum labore, subcisivis, ab ordinariis negotiis, temporibus collectum, & in hoc Corpus coactum à FRANCISCO PARIZ PÁPAI, Medicinæ Doctore, Ejusdemque Facultatis, in Celeberrima Academia Basileensi, Assessore, & in Illustri Collegio Nagy-Enyediensi Professore Publico. Leutschoviae Apud Hæredes Samuelis Brewer, Annô MDCCVIII. 622 p.

16 Magyar Athenas Avagy az Erdélyben és Magyarországbán élt tudós embereknek, nevezetesebben a kik valami, világ eleibe botosított írásk által esmératesekké lettek, s jó emlékezeteket fen-hagyták historiájok. Melyet sok esztendő-k-alatt, nem kevés szorgalmatossággal egybe-szedetetett, és az mostan élőknak, s ez-után következendőknek tanuságokra, s jora-való felserkentésekre közönségessé tett F. Ts Bod Péter. H. n., 1766. Ny. n. p. 151.

tartottak az ő idejében a' két Hazában hozzá hasonló tudós embert.” Végül Erdélyben tanácsúr lett. Művei: *'De Scorbuto Mediterraneo dissertatio'*,¹⁷ és *'Pestis Dacicæ Anni M.DCC.IX'*.¹⁸

Enyedi Sámuel a belga egyetemeken tanult, majd váradi tanár lett. Várad eleste után Enyeden bölcsészetet tanított, s később alvinci pap lőn.

Francisci Pál brassói orvos, fennmaradt tőle egy értekezés „a szélkólikából gutaütésről”.¹⁹

Váradi Mátyás pap és orvos (1669), „a száraz betegségről” írt értekezést.²⁰

Tatai Kovács György a holland egyetemeken tanult, 1670-ben avatták orvossá. Fennmaradt műve: *'Epilepsiae Vera Dignotio ac Ejusdem Certa Curatio'*,²¹ s e munkája azt mutatja, hogy igen értelmes orvos volt, kit a külföld orvosaival bátran párhuzamba állíthatunk.

Silvanus (Erdélyi) György, orvos Londonban telepedett le, hol Isokrates, Plutarch, Theokritus és más görög klasszikusokat adott ki.²²

Weber János (1612–1686) eperjesi fi, később Eperjes főbírája, Caraffa,²³ osztrák tábornok fejét vétette 1686-ban. Fennmaradt műve: *'Amuletum, azaz rövid és szükséges oktatás a dög-halálról'*.²⁴

Husztai (Szabó) István pap és orvos (1695).

A XVIII. századból híresebb magyar orvosok:

Miskóltzi Ferenc (1697–1771) győri orvos, műve: *'Manuale chirurgicum, Avagy chirurgiai Uti-Társ...'*,²⁵ melyben az egész anatómia, az égi jegyeknek ereje, a tagokon

17 Samuel Köleseri: *De Scorbuto Mediterraneo dissertatio ad normam Philosophiae Mechanicae*. Cibinii, 1707. Michael Heltzdörffer. [8], 72 p.

18 Samuel Köleséri: *Pestis Dacicæ Anni M.DCC.IX. Scrutinium Et Cura*. Cibinii. Excudit Michael Heltzdörffer, Anno 1709. 72 p.

19 *Disputationem Inauguralem De Paralyti Ex Colica Pro Summis in Arte Medica Honoribus & Privilegiis Doctoralibus legitime impetrandis, Solemni FILIATRWN examini proponit PAULUS FRANCISCI, Corona Transilvanus, Poliater Wunsidlensis. d. 27. Jun. A. R. S. M. DC. LXXIIXX. Altdorfl Typis Johannis Henrici Schönnerstaedt. 28 p.*

20 *Disputatio Medica Inauguralis De Phthisi. Quam Praeside Coelesti Numine Ex Autoritate Magnifici Dni. Rectoris, D. ABRAHAM DE GRAU, A. L. M. Philosophiae Doctoris, & in Illustri Frisiorum Academia Matheseos Professoris Ordinarii, Nec non Amplissimi Senatus Academici consensu & Nobilissimae Facultatis Medicae Decreto, Pro Laurea Doctorali, summisque in Medicina honoribus & Privilegiis, rite ac more Majorum, Consequendis. Publice, sine Praeside, Doctae Eruditorum disquisitioni subicit MATTHIAS VARADI, Transylvanus, Ad diem ... Iulii In Templo Academico. Franekeræ, Excudit Johannes Wellens, Illustrium Frisiae Ord. & eorundem Acad. Typ. Ordinarius. 1669. [6] lev.*

21 *Hercules Vere Cognitus, Certus Exul, id est Epilepsiae Vera Dignotio ac Ejusdem Certa Curatio, Libris duobus comprehensa, Studio & operâ GEORGII KOVÁCS TATAI N. M. K. Nobil. Ungari. Lvgdvni Batavorvm, Ex Officina Arnoldi Doude 1670. [10], 152 p., [4] lev.*

22 Lásd például: *Scholia In Duas Isocratis Orationes Ad Demonicum & Nicoclem. Quibus eae ita illustrantur, ut ex earum Metaphrasi propriam ac simplicem vocum significationem... Ediito quarta aucta & emendata. Studio & Operâ G. SYLVANI, Pannonii Medici. Londoni, Typis Johannis Hepinstall. Impensis Authoris. 1684. 168 p.; Plutarchi liber de educatione liberorum. Londini, 1684.; Theocriti Syracusii poëtae celeberrimi Selecta ac praecipua quaedam eidyllia Graeca et Latina... Studio & operâ G. S.P.M. Londini, typis M.C., impensis authoris, 1678. [3], 95 p.*

23 Antonio Caraffa (1646 k.–1693) itáliai zsoldosvezér, a Szent Liga seregeinek egyik vezére, 1686-tól a felső-magyarországi császári hadak parancsnoka.

24 *Amuletum, azaz rövid és szükséges oktatás a dög-halálról, szereztetett Weber Janostol, eperjesi patikáriustól... Bartfan 1645. Klösz Jakab. [16], 144, [3] p., 1 t.*

25 *Manuale chirurgicum, Avagy chirurgiai Uti-Társ, Mellyben Az egész Anatomia, Égi Jegyeknek ereje, a' testi tagokon külsöképent történhető nyavalyák' és eseteknek Az Seb kötés, ér-vágás, vagy akár minémű Chirurgiai foglalatosság által teendő Orvoslása, Ezen kívül A' Flastrom' és Ungventumoknak készítése, rövid*

történető nyavalyák, sebkötés és érvágás által való orvoslás, flastrom, unguentumok készítése, kérdésekben és feleletekben előadatik.

Buzinkai György Debrecen város orvosa, Brémában és Amszterdamban tanult. Fenmaradt műve: *'Rövid oktatás, miképen kellessék magunkat isten segítségével jó praezertivák által a pestis ellen védelmezni, vagy a pestisben lévő betegeket orvosolni'*.²⁶

Mátyus István (1725–1802) műve: *'Diaetetica, Az Az, A' jó egészség' meg-tartásának modját, fundamentumoson elő-ado könyv'*²⁷ két kötet magyarul.

Perliczi János Dániel (1705–1778) Nógrád megye főorvosa, fordította magyarra Moller Károly orvosi oktatását *'Consilium medicum. Az az: Orvosi oktatás, miképpen kellessék e mostani pestisses és egyéb mérges nyavalyáknak bé-rohanásokban isten segítése által őrizésképpen az embernek magárúl gondot viselni, és micsoda eszközök által lehessen kinek kinek magát, azoknak el-ragadásában orvosoltatni'*²⁸ címmel, továbbá ő írta a *'Testi békességre vezérő uti-társ'*²⁹ című munkát.

Weszprémi István (1723–1799) debreceni orvos, sok érdemű férfi az orvosi irodalom terén. Számos műve közt a latin nyelven írott magyar orvosok élete³⁰ és bábakönyve³¹ érdemelnek különösebb említést.

De mindenek felett áll érdemben Rácz Sámuel (1744–1807), ki 1777-ben, midőn az egyetem Budára áthelyezkedett „a borbélyokat a belső nyavalyáknak orvoslására tanítani” választatott, s magyar nyelven adta elő tanait. Ő a magyar orvosi irodalom megteremtője, apja! Következő orvosi művei maradtak fenn: *'A borbélyi tanításoknak első darabja'*,³² *'A'*

kérdések által magyaráztatott és most elsőben magyar nyelven ki-bocsátatott Miskóltzy Ferentz Győri Chirurgus által. Győr, 1742. Streibig János Gergely.XLIV, 486 p.

26 Buzinkai György: *Rövid oktatás, miképen kellessék magunkat isten segítségével jó praezertivák által a pestis ellen védelmezni, vagy a pestisben lévő betegeket orvosolni*. Irattatott ns. szab. kir. Debreczen városa magistratusa rendeletéből, mellyhez toldalákul adattattak a pestis idejére alkalmaztatott egynehány szép könyörgések. Debreczen, 1739. Ny. Margitai János. 36 p.

27 *Diaetetica, Az Az, A' jó egészség' meg-tartásának modját, fundamentumoson elő-ado könyv*, Mellyet, Betegek körül való foglalatosságtól üres óráin írt és készített, 's maga költségével közönségessé-is tett, K. Mátyus István... 1–2. köt. Kolo'svárat, 1762–1766. Nyomt. Páldi István által. XVIII, 519, 13 p.; XLII, 495, 14 p.

28 *Consilium medicum. Az az: Orvosi oktatás, miképpen kellessék e mostani pestisses és egyéb mérges nyavalyáknak bé-rohanásokban isten segítése által őrizésképpen az embernek magárúl gondot viselni, és micsoda eszközök által lehessen kinek kinek magát, azoknak el-ragadásában orvosoltatni*. Melly-is még annak előtte 1710. eszt. Moller Károly Otto irattatott, már mostani üdöhez alkalmaztatott, és az Posonyba német nyelven 1739. nyomtatott editio szerint magyar nyelvre fordított, jobb rendben szedettetett Perlici Daniel által. Budán, 1740. Nyomt. Veronica Nottensteinin, öz. 4 lev., 44 p., 2 lev.

29 Perliczi János Dániel: *Testi békességre vezérő uti-társ*, az az: A sokféle nyavalyákkal küszködő testnek szükségére alkalmaztatott házi és uti patikáskának rövid és summás le-írása, mellyben világosan adatik elől, miképpen kellessék kinek, kivált az úton járóknak, hadi embereknek, úgy a segítség nélkül való helyeken lévőeknek, főképpen az ő beteges és gyenge állapottyokban, a magok egészségeknak és életeknek Isten után való meg-tartásokra, az orvosoknak távúl létében is, csak egynehány kevés orvosságokkal majd nem mindenféle nyavalyáikban magokon segíteni, és azokat a meg-történhető szükségnek ideiben magoknak hasznokra fordítani.. Kedves magyarainak, de főképpen t. n. Nógrád vármegyében lévő városokban s falukon lakozóknak hasznokra ki-bocsátatott... Nyomt. Budán, 1740. Veronica Nottensteinin özvegnél. 4 lev., 42 p.

30 Steph. Weszprémi: *Svccincta medicorum Hungariae et Transilvaniae biographia. Excerpta ex adversariis auctoris. Centuria I. Lipsiae, 1774. Ex officina Sommeria. 208 p. – Centuria altera. 2 partes. Viennae, 1778–81. Typis Io. Thomae nob. de Trattner. 4 lev., 221 p., 3 lev., 9 lev., 471 p., 3 lev., 1 t.; Centuria tertia. Decas I. et II. Tomus IV. Viennae, 1787. Typis Io. Thomae nob. de Trattner. 8 lev., 530 p., 4 lev., 1 t., 2 rézm.*

31 Bába mesterségre tanító könyv. Mellyett Krantz Henrik Nepomuk János, AA. LL. és Med. Doct. Medicinae és Bába Professor, Felsőes Tsászári és Apostoli Királyné Aszszonyunk tanácsosa, A' Leopoldino-Josephina Academiának Nat. Curios. Adjunctussa, és a' Bétsi Universitásban Német Nyelven a' Köz-Jónak hasznára. Mostan pedig Magyar Nyelvre fordított Weszprémi István Med. Doct. Debretzenben, 1766. Nyomt. Margitai István által. 170 p., 9 t.

32 Rácz Sámuel: *A borbélyi tanításoknak első darabja. Az anatómiáról, physiologiáról, pathologiáról, materia medicáról, chirurgiáról, és bábaságról*. Pesten, 1794. Nyomt. Trattner Mátyás bet. 6 lev., 440 p., 1 lev.

Borbélyi tanításoknak Második darabja A' Törvényes Orvosi Tudományról, és az Orvosi Politziáról,³³ *'Orvosi oktatás, melyben a leggyakrabban és legközönségesebb belső nyavalyáknak jelei és orvosságai röviden leiratnak'*,³⁴ *'Orvosi praxis vagy a betegségeknek leírása és orvoslása'*,³⁵ *'A skarlátos hidegnek leírása és orvoslása'*,³⁶ *'A' Physiologiának rövid sommája'*.³⁷

Kováts Mihály (1768–1851) a fél százados orvostudor, szintén egyik buzgó munkása a magyar orvosi irodalomnak. Híres műve: *'Az emberi élet meghosszabbításának mestersége'*³⁸ három kiadást megért, korszerű munka. Ezen kívül írt több apróbb értekezést is.

Fekete Lajos kéziratos hagyatékának és publikációinak teljes feldolgozása az OTKA K77851 sz. programja keretében készül.

Összefoglaló: Fekete Lajos orvostörténész, az egyik orvostörténeti pályázatra elkészítette a magyar orvostudomány klasszikus századainak történetét, ezt megelőzően számos forráskutatást végzett, és egyenként megírta a kiemelkedő magyar orvosok életrajzeit. Írásainak többsége kéziratban maradt. Az itt közölt dolgozata, amely nagy munkájának egyik előzménye, 1864-ben megjelent, s azt adjuk most közre újra, jegyzetekkel bővítve.

Irodalom: A neves orvostörténészről lásd részletesen: Magyar orvosi történet: Fekete Lajos doktor 1872-es kéziratainak szerkesztett, bevezetéssel és jegyzetekkel ellátott változata. Bp., 2011. Magyar Tudománytörténeti Intézet – Semmelweis Orvostörténeti Múzeum, Könyvtár és Levéltár. 330 p.

33 A' Borbélyi tanításoknak Második darabja A' Törvényes Orvosi Tudományról, és az Orvosi Politziáról, melyet ki-adott Rácz Sámuel Szabad Mesterségeknek, Philosophiának, és Orvosi Tudományak Doktora, Pesten a' Physiologiának közönséges és rendes Professora; Nemes Hont Vármegyének Törvény-Tábla' Assessora; és ezen esztendőben a' Királyi Tudományok' Universitásának Rectora. Pesten, 1794. Nyomtatott Trattner Mátyás betűivel. [24], 383, [25] p.

34 [Rácz Sámuel]: Orvosi oktatás, melyben a leggyakrabban és legközönségesebb belső nyavalyáknak jelei és orvosságai röviden leiratnak. Budán, 1776. Landerer Katalin bet. 2 lev., 152, LXIV p.; 2. kiad.: ...melyet az autor magáénak ismert, szaporított és megjobbitott. Az orvosságoknak magyar és deák lajstromával. Pozsony és Kassa, 1778. Landerer Mihály. VIII, 174, LXXX p.

35 Rácz Sámuel: Orvosi praxis... 1–2. köt. Budán, 1801. A pesti kir. egyetem bet. XXIV, 579 p.; XX, 808 p.

36 Rácz Sámuel: A skarlátos hidegnek leírása és orvoslása. Pestenn, 1784. Nyomt. Trattner bet. 6 lev., 149, 2 p.

37 A' Physiologiának rövid sommája, melyet a' magyar olvasóknak hasznokra kiadott Rácz Sámuel a' szabad mesterségeknek, philosophiának, és orvosi tudományak doctora; és Pesten a' Királyi Universitásban a' physiologiának közönséges, és rendes tanítója. Pestenn, 1789. Nyomatott Patzkó Ferentz' Betűivel. 1 t., [4], 239, [19] p.

38 Hufeland Kristóf Vilmos: Az emberi élet meghosszabbításának mestersége. Német nyelvből magyarra fordított, alkalmatosság szerint a magyar hazára szabott, néhol pedig megdögvittetett Kováts Mihály által. 1–2. köt. Pesten, 1798. Ny. Trattner Mátyás bet. rész. XVI, 271 p.; IV, 259 p. (2. kiad.: 1799.; 3. kiad.: 1825).

Tudománytörténeti kutatások akadémiai kiadásban az elmúlt 60 évben¹

Researches in the history of science in the last 60 years by the Publishing House of the Hungarian Academy of Sciences

Antal Ildikó PhD

Initially submitted October 05. 2012; accepted for publication December 15, 2012

Abstract:

The Publishing House of the Hungarian Academy of Sciences was founded in 1950, one of their goals among others was to publish important monographies about the history of international and Hungarian science. As of today 120 such works have been published by the Publishing House, as well as numerous others in the field of history of technology. We will summarize those in another list as well as the titles of the series „Hungarian scientists of the past”. The works below are listed within branches of the history of science.

Kulcsszavak: tudománytörténet, könyvkiadás (1950–2011), Akadémiai Kiadó

Keywords: history of science, publishing (1950–2011), Akadémiai Kiadó (Publishing House of the Hungarian Academy of Sciences)

A Magyar Tudományos Akadémia kiadója, az 1950-ben önállósult Akadémiai Kiadó, az elmúlt 60 évben számos értékes tudománytörténeti kézikönyvet és a kutatások alapjául szolgáló bibliográfiát jelentetett meg a reáltudományok magyarországi és egyetemes története témakörében.

¹ Az Akadémiai Kiadó nagy tudománytörténeti sorozatában, „A múlt magyar tudósai” sorozatban megjelent művekről, valamint a technikatörténeti kiadványokról külön összeállítást készítünk. Jelen anyag az OTKA K82121 kutatás háttéranyagául szolgál, szerkesztette Gazda István.

A bibliográfiák számával nem lehetünk elégedettek, hiszen szükség lenne még fizikátörténeti, csillagásztörténeti, biológiatörténeti és más hasonló összefoglalókra. Célszerű lenne folytatni Allodiatoris Irma bibliográfiáját, s bizony elkelne az elmúlt 60 év teljes magyar tudománytörténeti bibliográfiája is.

Matematikatörténeti irodalmunk gazdagnak mondható, s egyrészt a matematika ókori történetéről (Szabó Árpád), másrészt a Bolyaiakat illetően jó néhány alpmű jelent meg. Sikeresek voltak Szénássy Barna összefoglaló kötetei éppúgy, mint Rényi Alfréd kellemes matematikatörténeti dialógusai. Endrei Walter munkája részben matematikatörténeti, részben technikatörténeti.

A fizika magyarországi történetét Zemplén Jolán két nagy monográfiája mutatta be számunkra, Simonyi Károlynak a fizika egyetemes történetéről írt, s a Gondolat Könyvkiadónál négy kiadásban is megjelent műve német változata készült az Akadémiai Kiadónál. Folytatni kellene még az Eötvös-hagyaték feldolgozását. A nyíregyházi Szabó Árpád munkáit nem tekintették hibátlan összeállításoknak a kritikusok, jó lenne, ha ezek megjelenését szigorúbb lektorálás előzné meg, hiszen neve könnyen összetéveszthető a nemzetközi hírnő matematikatörténész nevével.

Kémia-történeti kiadványaink sorában kiemelkedő hely illeti meg Szabadváry Ferenc és Szőkefalvi-Nagy Zoltán munkáit. Szerencsére nagyszámú kémia-történeti kiadvány jelent meg a várpalotai Magyar Vegyészeti Múzeum, valamint az egri főiskola gondozásában, amelyek további fontos adatsorokat adtak közre a vegyészet magyarországi történetéről. Ide sorolhatók Szathmáry László, Beck Mihály és Inzelt György munkái.

Csillagásztörténetből kevés kiadvány jelent meg, köztük említendő az egykori budai csillagda igazgatójáról, Tittel Pál professzorról írt monográfia. A csillagásztörténeti kiadványok jó része az MTA által fenntartott csillagvizsgáló gondozásában jelent meg, tehát végül is akadémiai kiadványként, de nem az Akadémiai Kiadó gondozásában. A csillagásztörténet azon kevés szakmák egyike, amelynek naprakész, tehát folyamatosan bővülő internetes bibliográfiája van.

A legfontosabb biológiatörténeti összefoglalót Kádár Zoltán és Priszter Szaniszló írta, munkájukat szervesen kiegészíti Jávorka Sándor kötete.

Aránylag szerény számú antropológiai kiadvány készült a Kiadó gondozásában, annál több az orvostörténet, gyógyszerésztörténet, pszichológiatörténet témakörében. A Schultheisz Emil által szerkesztett monográfia külföldön is sikert aratott, akárcsak Karasszon Dénes állatorvostudomány-történeti munkája. A legkiemelkedőbb magyar orvosokról önálló

monográfiák is megjelentek az Akadémia égisze alatt. Emellett számos orvostörténeti kiadvány látott napvilágot a Semmelweis Orvostörténeti Múzeum, Könyvtár és Levéltár, a Semmelweis Egyetem és más intézmények gondozásában.

A földtudományok-, beleértve az ásványtan, a meteorológia és a kartográfia történetét, szintén értékes műveket hoztak felszínre, azóta Réthly Antal kétkötetes monográfiájának folytatása is megjelent a meteorológusok jóvoltából, az Országos Meteorológiai Szolgálat gondozásában.

A kapcsolattörténet témaköre jóval tágabb, mint ami a jegyzékből kitűnik, hiszen ide sorolhatók azok a tudósok is, akik külföldön éltek, s magyar tudósként lettek világhírűek. Köztük említendő Szent-Györgyi Albert, Hevesy György, Bay Zoltán, Kármán Tódor, Teller Ede, róluk önálló kötetek is megjelentek, másokról pedig Marx György kötetében, illetve „A múlt magyar tudósai” sorozatban olvashatunk. Az utóbbiban jelent meg kötet Wigner Jenőről, Szilárd Leóról, Békésy Györgyről, Duka Tivadarról és másokról. Ez a témakör is még bővítést igényel, hiszen aránylag szerény a magyarországi Neumann János irodalom, nem jelent meg kötet Lánczos Kornélról (tőle igen), s ne feledjük, hogy a Gondolat Kiadó egykori, válogatott tanulmányok sorozatban jó néhány fontos, a kapcsolattörténet témakörébe vágó kötet látott napvilágot.

Az intézménytörténeti művek sorában elsősorban az Akadémiához kapcsolódó művek emelendők ki, ezek száma azonban jóval nagyobb, ha az Akadémiai Könyvtár által közreadott könyvsorozatokat is figyelembe vesszük. Külön is kiemelendők Vekkerdi László intézménytörténeti feldolgozásai.

A tudományfilozófia és az általános tudománytörténet is néhány fontos művel képviselteti magát az Akadémiai Kiadó tudománytörténeti kutatásokat bemutató jegyzékében, emellett más kiadók gondozásában jó néhány e témakörbe vágó munka jelent meg Horányi Gábor, Ropolyi László, Szegedi Péter, Zemplén Gábor, Kutrovátz Gábor, Székely László, Kampis György, Láng Benedek, Margitay Tihamér, Percz László, Hronszky Imre és mások jóvoltából. Bízunk benne, hogy a jövőben is hasonló jellegű kézikönyvek, bibliográfiák és biográfiák jelennek meg a Kiadó jóvoltából, hiszen a tudománytörténeti szakmát az 1950 és 2011 közötti időszakban mintegy 120 kötet képviseli.

Hamarosan külön jegyzéket készítünk az 1950 óta az Akadémiai Kiadó gondozásában megjelent technikatörténeti munkákról, amelyek talán még szorosabban kötődnek az MTA Tudomány- és Technikatörténeti Komplex Bizottságának a munkájához, továbbá a MTESZ

tagegyesületein belül létrejött technikatörténeti bizottságokhoz és magának a MTESZ-nek a Tudomány- és Technikatörténeti Bizottságához.

Összefoglaló: 1950-ben jött létre az Akadémiai Kiadó, amelynek egyik célja volt, hogy fontos monográfiákat adjon közre a reáltudományok egyetemes és magyarországi történetéről. Napjainkig 120 ilyen mű jelent meg a Kiadó gondozásában, s emellett még nagyszámú technikatörténeti munka is napvilágot látott, amelyeket majd egy külön jegyzékben fogunk összefoglalni, akárcsak „A múlt magyar tudósai” sorozatban megjelent művek címét. A műveket az alábbiakban a tudománytörténet egyes ágai szerinti csoportosításban adjuk közre.

Bibliográfiák

A magyar kémiai irodalom bibliográfiája 1926–1945, 1946–1955. Összeáll.: GÁSPÁR MARGIT (1957, 1958)

Bibliographie der Zoologie im Karpatenbecken, 1900–1925. Összeáll.: ALLODIATORIS IRMA (1966)

Bibliographia synoecologica scientifica hungarica, 1900–1972. Szerk.: SOÓ REZSŐ (1978)

Matematika-történet

LOBACSEVSZKIJ, N. I.: *Geometriai vizsgálatok a párhuzamos elméletek köréből.* V. F. Kagan bevezetésével, magyarázatával, függelékével (1951)

Bolyai János Appendix. KÁRTESZI FERENC bevezetésével, megjegyzéseivel és kiegészítésével. *Emlékkönyv Bolyai János születésének 150. évfordulójára* (1952)

SZÉNÁSSY BARNA: *König Gyula, 1849–1913* (1965)

RÉNYI ALFRÉD: *Dialógusok a matematikáról* (1965, 1966, 1969)

SZABÓ ÁRPÁD: *Anfänge der griechischen Mathematik* (1969)

RÉNYI ALFRÉD: *Briefe über die Wahrscheinlichkeit* (1969, 1972)

SZÉNÁSSY BARNA: *A magyarországi matematika története.* (A legrégebbi időktől a 20. század elejéig.) (1970), 2. kiad.: 1974., 3. kiad.: 2008

BOLYAI JÁNOS: *Appendix, a tér tudománya.* Szerk., bev.: Kárteszi Ferenc (1973)

SZÉNÁSSY BARNA: *Bolyai Farkas, 1775–1856* (1975)

ALEXITS GYÖRGY: *Bolyai János világa* (1977)

BOLYAI, JÁNOS: *Appendix. The Theory of Space.* Ford.: Bognár János. Szerk., bev.: Kárteszi Ferenc. Függelékét írta: Szénássy Barna (1978)

SZABÓ, ÁRPÁD: *The Beginnings of Greek Mathematics* (1978)

Große Augenblicke aus der Geschichte der Mathematik. Szerk.: FREUD RÓBERT (1990)

ENDREI WALTER: *A programozás eredete* (1992)

SZÉNÁSSY, BARNA: *History of mathematics in Hungary until the 20th century* Transl. by
Judit Pokoly (1992)

KISS ELEMÉR: *Matematikai kincsek Bolyai János kéziratok hagyatékából* (1999)

KISS, ELEMÉR: *Mathematical gems from the Bolyai chests. János Bolyai's discoveries in
number theory and algebra as recently deciphered from his manuscripts*. Transl. by
Anikó Csirmaz, Gábor Oláh (1999)

GAZDA ISTVÁN (összeáll.): *Egy halhatatlan erdélyi tudós, Bolyai Farkas* (2002)

ÁCS TIBOR: *Bolyai János új arca – a hadi mérnök* (2004)

Fizikátörténet

KUDRJAVCEV, P. SZ.: *A fizika története. Az antik fizikától Mengyelejevig*. Ford.: Lovas
György (1951) – két kiadásban is megjelent

EÖTVÖS LORÁND: *Gesammelte Arbeiten. – Összegyűjtött munkái*. Szerk., bev.: Selényi Pál
(1953)

NOVOBÁTZKY KÁROLY: *A fizikai megismerés úttörői. Tanulmány a természettudomány
történetének kiemelkedő alakjairól* Bev.: Gyulai Zoltán (1959)

ZEMPLÉN JOLÁN, M.: *A magyarországi fizika története 1711-ig* (1961)

ZEMPLÉN JOLÁN, M.: *A magyarországi fizika története a XVIII. században. A fizika
szaktudománnyá válik* (1964)

Kvantummechanika. Cikkgyűjtemény. Szerk.: JÁNOSSY LAJOS. Válogatta, ford.: Györgyi
Géza (1971)

WAGNER, FRANCIS S.: *Zoltan Bay. Atomic Physicist – a Pioneer of Space Research*.
Közrem.: Ch. Wagner-Jones. Előszót írta: Szent-Györgyi Albert (1985)

SIMONYI, KÁROLY: *Kulturgeschichte der Physik* (1990)

KÁRMÁN TÓDOR – LEE EDSON: *Örvények és repülő. Kármán Tódor élete és
munkássága* (1994)

SZABÓ ÁRPÁD (Nyíregyháza) – SZABÓ TÍMEA (Nyíregyháza): *A fizika története* (2003),
3. kiad.: 2008

Einstein és a magyarok (2004)

SZABÓ ÁRPÁD (Nyíregyháza): *Magyar természettudósok – Fizikusok* (2007), 2.

kiad.: 2008

HARGITTAI ISTVÁN: *Teller* Ford.: Gács János (2011)

Kémia-történet

SZABADVÁRY FERENC: *Az analitikai kémia módszereinek kialakulása* (1960)

Winkler Lajos Emlékkönyv (1965)

SZABADVÁRY FERENC: *Geschichte der analytischen Chemie*. Németre átdolg.: Kerstein Günther (1966)

TAKÁCS PÁL – SCHLATTNER JENŐ – SZEBÉNYI IMRE: *A szénkémiák kutatások magyar úttörői* (1970)

SZABADVÁRY FERENC – SZŐKEFALVI-NAGY ZOLTÁN: *A kémia története Magyarországon* (1972)

SZABADVÁRY, FERENC: *Antoine Laurent Lavoisier, 1743–1794* (1973) – német ny.

HRONSZKY IMRE – VARGA MIKLÓS: *Történeti-tudományelméleti megjegyzések a kémiáról* (1978)

George de Hevesy (1885–1966). Festschrift. Szerkesztette: MARX GYÖRGY. *Lectures about the interdisciplinary applications of nuclear methods given in Budapest, at the centenary celebration of the birth of George de Hevesy, 26 September, 1985.* (1988)

PALLÓ GÁBOR: *Radioaktivitás és a kémiai atomelmélet. Az anyagszerkezeti nézetek válsága a századelő magyarországi kémiájában*. Sajtó alá rend.: Móra László (1992)

TAR ILDIKÓ: *Buzágh Aladár* (1995)

Csillagászat-történet

VARGHA DOMOKOSNÉ – KANYÓ SÁNDOR: „...Csillagkoronák éjféli barátja”. *Tittel Pál élete és működése* (1988)

SIK ANDRÁS (szerk.): *Supernova a Marson avagy Az Alternatív Közgazdasági Gimnázium csillagászat-űrkutatás szakkörének története és a Mars-kutatás legújabb eredményei* (2005)

Biológia-történet, paleontológia

RAPAICS RAJMUND: *A magyar biológia története* (1953)

JÁVORKA SÁNDOR: *Kitaibel Pál* (1957)

TASNÁDI-KUBACSKA ANDRÁS: *Paläopathologie. Pathologie der vorzeitlichen Tiere* (1962)

LIPPAY JÁNOS: *Posoni kert, 1664–67* (1966)

WINTERL, J. J.: *Index Horti Botanici Universitatis Hungaricae, quae Pestini est. 1788.*

Szerk. és utószó: Priszter Szaniszló (1972)

KÁDÁR ZOLTÁN – PRISZTER SZANISZLÓ: *Az élővilág megismerésének kezdetei hazánkban. A magyar biológia rövid kultúrtörténete a kezdetektől a reformkorig* (1992)

GÉCZY BARNABÁS: *A magyarországi őslénytan története* (1995)

Antropológia

A Kárpát-medence antropológiai bibliográfiája. Összeáll.: ALLODIATORIS IRMA (1958)

ZOFFMANN ZSUZSANNA, K.: *Az 1526-os mohácsi csata 1976-ban feltárt tömegsírjainak embertani vizsgálata* (1982)

Orvostörténet, gyógyszerészet-történet, pszichológia-történet

A. BIRJUKOV: I. P. *Pavlov élete és munkássága.* Ford.: Balogh Pál (1951)

Ehhez kapcsolódik: I. P. *Pavlov válogatott művei.* Ford.: Freisinger Ferenc (1953)

BARTÓK IMRE: *A magyar szemészet története* (1954)

ALFÖLDY ZOLTÁN – SÓS JÓZSEF: *Hőgyes Endre élete és munkássága* (1962)

HAHN GÉZA – MELLY JÓZSEF: *Fodor József élete és munkássága* (1965)

Korányi Sándor emlékére (1967)

GORTVAY GYÖRGY – ZOLTÁN IMRE: *Semmelweis élete és munkássága* (1966), (angolul 1968)

id. ISSEKUTZ BÉLA: *id. Jancsó Miklós és ifj. Jancsó Miklós, a két orvostudós* (1968)

id. ISSEKUTZ, BÉLA: *Die Geschichte der Arzneimittelforschung* (1970)

RADNÓT MAGDA – KENYERES ÁGNES: *ifj. Imre József* (1979)

SCHULTHEISZ, EMIL (ed.): *History of Physiology. Proceedings of the 28th International congress of physiological sciences. Budapest, 1980* (1981)

HANTOS JÁNOS: *A Magyar Vöröskereszt 100 éve* (1981)

SAMBUCUS: *Emblemata, 1564* (1982)

BENEDEK, ISTVÁN: *Semmelweis' Krankheit* (1983)

REUCHLIN, MAURICE: *A pszichológia története.* Ford.: Pléh Csaba (1987)

KARASSZON, DÉNES: *A concise history of veterinary medicine* (1988)

- LANER, ANTAL: *Dissertatio de acupunctura*, 1830 (1988)
- BAY – DÉNES – NAGY – WISINGER: *Szent-Györgyi Albert* (1989)
- MAGYAR LÁSZLÓ ANDRÁS: *A műember története* (1992)
- BIRTALAN GYÖZŐ: *Évszázadok orvosai* (1995)
- MÓZSIK GYULA – PÁR ALAJOS (szerk.): *75 éves a pécsi I. sz. Belgyógyászati Klinika, 1923–1998* (1998)
- MAJERSZKY KLÁRA: *A Sántha-ügy* (2000)
- DADAY ANDRÁS: *Kuriózumok az orvostudomány magyarországi történetéből*. Az előszót írta: Schultheisz Emil (2002)
- GRYNAEUS TAMÁS: *Szent Antal tüze* (2002)
- LONOVICS – FAZEKAS – VARRÓ (szerk.): *A Szegedi Tudományegyetem Belgyógyászati Klinikájának története* (2003)
- MÓZSIK GYULA – SÜLE TAMÁS (szerk.): *A Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának fél évszázada, 1953–2003* (2003)
- DADAY ANDRÁS: *Újabb kuriózumok az orvostudomány magyarországi történetéből. Gyógyvizekről, patikákról, járványokról, orvosdoktorokról, kirurgusokról, bábákról az 1740 és 1790 közötti feljegyzésekben* (2005)
- MÓZSIK GYULA: *Discoveries in Gastroenterology. From Basic Research to Clinical Perspectives (1960–2005)* (2005)
- Emlékkönyv az Orvosi Hetilap alapításának 150. évfordulójára*. Társzerkesztők: FEHÉR JÁNOS, SZÁLLÁSI ÁRPÁD (2007)
- BUZÁS GYÖRGY MIKLÓS, HARKÁNYI ZOLTÁN, BARANYAI TIBOR, HARMAT GYÖRGY: *A klinikai ultrahang-diagnosztika története Magyarországon* (2008)
- BUZÁS GYÖRGY MIKLÓS: *A diabetológia története* (2010)

Földtudományok története

- KOCH SÁNDOR: *A magyar ásványtan története* (1952)
- RÉTHLY ANTAL: *A kárpátmedencék földrengései, 455–1918* (1952)
- VADÁSZ ELEMÉR: *A földtan fejlődésének vázlata* (1953)
- BENDEFY LÁSZLÓ: *Szintezési munkálatok Magyarországon, 1820–1920* (1958)

KITAIBEL PÁL – TOMTSÁNYI ÁDÁM: *Dissertatio de terrae Motu Morensi anno 1810 – Buda, 1814.* Réthy Antal angol, francia, német és orosz nyelvű utószavával (1960)

Időjárási események és elemi csapások Magyarországon 1700-ig. Szerk.: RÉTHLY ANTAL (1962)

BALLENEGGER RÓBERT – FINÁLY ISTVÁN: *A magyar talajtani kutatások története 1944-ig* (1963)

Időjárási események és elemi csapások Magyarországon 1701–1800-ig. Szerk.: RÉTHLY ANTAL (1970)

BOGDÁN ISTVÁN: *Magyarországi hossz- és földmértékek a XVI. század végéig* (1978)

STEGENA, LAJOS (ed.): *Lazarus secretarius. The first Hungarian mapmaker and his work* (1982)

DUDICH, ENDRE (ed.): *Contributions to the History of Geological Mapping. Proceedings of the Xth INHIGEO Symposium 16–22 August 1982.* Budapest (1984)

BOGDÁN ISTVÁN: *Magyarországi hossz- és földmértékek 1601–1874* (1990)

SZÁNTAI LAJOS: *Atlas Hungaricus. Magyarország nyomtatott térképei 1528–1850. 1-2. köt.* (1996)

STEGENA LAJOS: *Tudományos térképezés a Kárpát-medencében 1918 előtt* (1998)

Kapcsolattörténet

MARX, GEORGE: *The voice of the Martians. Hungarian scientists who shaped the 20th century in the West* (1997); 3. rev. ed. 2010.

MARX GYÖRGY: *A marslakók érkezése. Magyar tudósok, akik Nyugaton alakították a 20. század történelmét* (2000), 2. kiad.: 2010

Intézménytörténet

SÜLE SÁNDOR: *Kisszántói Pethe Ferenc, 1763–1832* (1964) (a Georgikon professzora)

PACH ZSIGMOND PÁL (főszerk.): *Az MTA másfél évszázada* (1975)

SÓTÉR ISTVÁN: *A sas és a serleg* (1975)

The Hungarian Academy of Sciences (1982)

HUSZÁR TIBOR: *A hatalom rejtett dimenziói. A Magyar Tudományos Tanács, 1948–1949* (1995)

Id. Szily Kálmán emlékezete. Tudományos munkásságának kronológiája (2002)

GAZDA ISTVÁN: *Fejezetek a 175 éves akadémiai könyvkiadás történetéből* (2003)

Tudományfilozófia

Scientific Knowledge Socialized. Selected Proceedings of the 5th Joint International

Conference on the History and Philosophy of Science. Szerk.: HRONSZKY, I., FEHÉR, M., DAJKA, B. (1988)

FEHÉR, MÁRTA: *Changing tools. Case studies in the history of scientific methodology* (1995)

Általános művek

A tudományok története a Szovjetunióban (1950)

NÁDOR GYÖRGY (szerk.): *A tudománytörténet kérdései* (1954)

NÁDOR GYÖRGY: *A természettörvény fogalmának kialakulása* (1957)

KAPICA, P. L.: *A tudomány oltárán...* Négy kötetben (1966): Lomonoszov, Franklin, Rutherford, Langevin

KOSÁRY DOMOKOS: *Művelődés a XVIII. századi Magyarországon* (1980, 1983).

Ratio Educationis. Az 1777-i és az 1806-i kiadás magyar nyelvű fordítása. Ford., szerk.: MÉSZÁROS ISTVÁN (1981)

Guide to Research and Scholarship in Hungary. I–II. Szerk.: TOLNAI MÁRTON, VASZOLTÁN PÉTER (1988)

ROBERTS, ROYSTON M.: *Serendipity. Véletlen felfedezések a tudományban* (2005)

A teljes jegyzék
(A művek megjelenésének időrendjében)

A tudományok története a Szovjetunióban (1950)

A. BIRJUKOV: I. P. *Pavlov élete és munkássága*. Ford.: Balogh Pál (1951)

Ehhez kapcsolódik: I. P. Pavlov válogatott művei. Ford.: Freisinger Ferenc (1953)

LOBACSEVSZKIJ, N. I.: *Geometriai vizsgálatok a párhuzamos elméletek köréből*. V. F. Kagan bevezetésével, magyarázatával, függelékével (1951)

KUDRJAVCEV, P. SZ.: *A fizika története. Az antik fizikától Mengyelejevig*. Ford.: Lovas György (1951) – két kiadásban is megjelent

Bolyai János: *Appendix*. KÁRTESZI FERENC bevezetésével, megjegyzéseivel és kiegészítésével. *Emlékkönyv Bolyai János születésének 150. évfordulójára* (1952)

KOCH SÁNDOR: *A magyar ásványtan története* (1952)

RÉTHLY ANTAL: *A kárpátmedencék földrengései, 455–1918* (1952)

VADÁSZ ELEMÉR: *A földtan fejlődésének vázlata* (1953)

EÖTVÖS LORÁND: *Gesammelte Arbeiten*. – *Összegyűjtött munkái*. Szerk., bev.: Selényi Pál (1953)

RAPAICS RAJMUND: *A magyar biológia története* (1953)

BARTÓK IMRE: *A magyar szemészet története* (1954)

NÁDOR GYÖRGY (szerk.): *A tudománytörténet kérdései* (1954)

NÁDOR GYÖRGY: *A természettörvény fogalmának kialakulása* (1957)

JÁVORKA SÁNDOR: *Kitaibel Pál* (1957)

A magyar kémiai irodalom bibliográfiája 1926–1945, 1946–1955. Összeáll.: GÁSPÁR MARGIT (1957, 1958)

BENDEFY LÁSZLÓ: *Szintezési munkálatok Magyarországon, 1820–1920* (1958)

A Kárpát-medence antropológiai bibliográfiája. Összeáll.: ALLODIATORIS IRMA (1958)

NOVOBÁTZKY KÁROLY: *A fizikai megismerés úttörői. Tanulmány a természettudomány történetének kiemelkedő alakjairól*. Bev.: Gyulai Zoltán (1959)

SZABADVÁRY FERENC: *Az analitikai kémia módszereinek kialakulása* (1960)

KITAIBEL PÁL – TOMTSÁNYI ÁDÁM: *Dissertatio de terrae Motu Morensi anno 1810 – Buda, 1814*. Réthy Antal angol, francia, német és orosz nyelvű utószavával (1960)

PAP JÁNOS: *Puskás Tivadar. Egy nagy magyar feltaláló életregénye* (1960)

ZEMPLÉN JOLÁN, M.: *A magyarországi fizika története 1711-ig* (1961)

Időjárási események és elemi csapások Magyarországon 1700-ig. Szerk.: RÉTHLY ANTAL
(1962)

TASNÁDI-KUBACSKA ANDRÁS: *Paläopathologie. Pathologie der vorzeitlichen Tiere*
(1962)

ALFÖLDY ZOLTÁN – SÓS JÓZSEF: *Hőgyes Endre élete és munkássága* (1962)

BALLENEGGER RÓBERT – FINÁLY ISTVÁN: *A magyar talajtani kutatások története 1944-ig* (1963)

ZEMPLÉN JOLÁN, M.: *A magyarországi fizika története a XVIII. században. A fizika szaktudománnyá válik* (1964)

SÜLE SÁNDOR: *Kisszántói Pethe Ferenc, 1763–1832* (1964) (a Georgikon professzora)

HAHN GÉZA – MELLY JÓZSEF: *Fodor József élete és munkássága* (1965)

SZÉNÁSSY BARNA: *König Gyula, 1849–1913* (1965)

Winkler Lajos Emlékkönyv (1965)

RÉNYI ALFRÉD: *Dialógusok a matematikáról* (1965, 1966, 1969)

Bibliographie der Zoologie im Karpatenbecken, 1900–1925. Összeáll.: ALLODIATORIS IRMA (1966)

KAPICA, P. L.: *A tudomány oltárán...* Négy kötetben (1966): Lomonoszov, Franklin, Rutherford, Langevin

SZABADVÁRY FERENC: *Geschichte der analytischen Chemie.* Németre átdolg.: Kerstein Günther (1966)

Korányi Sándor emlékére (1967)

GORTVAY GYÖRGY – ZOLTÁN IMRE: *Semmelweis élete és munkássága* (1966),
(angolul 1968)

LIPPAY JÁNOS: *Posoni kert, 1664–67* (1966)

id. ISSEKUTZ BÉLA: *id. Jancsó Miklós és ifj. Jancsó Miklós, a két orvostudós* (1968)

SZABÓ ÁRPÁD: *Anfänge der griechischen Mathematik* (1969)

RÉNYI ALFRÉD: *Briefe über die Wahrscheinlichkeit* (1969, 1972)

SZÉNÁSSY BARNA: *A magyarországi matematika története. (A legrégebbi időktől a 20. század elejéig.)* (1970), 2. kiad.: 1974., 3. kiad.: 2008

id. ISSEKUTZ, BÉLA: *Die Geschichte der Arzneimittelforschung* (1970)

Időjárási események és elemi csapások Magyarországon 1701–1800-ig. Szerk.: RÉTHLY ANTAL (1970)

- TAKÁCS PÁL – SCHLATTNER JENŐ – SZEKENYI IMRE: *A szénkémiakutatók magyar úttörői* (1970)
- Kvantummechanika*. Cikkgyűjtemény. Szerk.: JÁNOSSY LAJOS. Válogatta, ford.: Györgyi Géza (1971)
- WINTERL, J. J.: *Index Horti Botanici Universitatis Hungaricae, quae Pestini est. 1788.* Szerk. és utószó: Priszter Szaniszló (1972)
- SZABADVÁRY FERENC – SZŐKEFALVI-NAGY ZOLTÁN: *A kémia története Magyarországon* (1972)
- SZABADVÁRY, FERENC: *Antoine Laurent Lavoisier, 1743–1794* (1973) – német ny.
- BOLYAI JÁNOS: *Appendix, a tér tudománya*. Szerk., bev.: Kárteszi Ferenc (1973)
- PACH ZSIGMOND PÁL (főszerk.): *Az MTA másfél évszázada* (1975)
- SÓTÉR ISTVÁN: *A sas és a serleg* (1975)
- SZÉNÁSSY BARNA: *Bolyai Farkas, 1775–1856* (1975)
- ALEXITS GYÖRGY: *Bolyai János világa* (1977)
- HRONSZKY IMRE – VARGA MIKLÓS: *Történeti-tudományelméleti megjegyzések a kémiáról* (1978)
- BOLYAI, JÁNOS: *Appendix. The Theory of Space*. Ford.: Bognár János. Szerk., bev.: Kárteszi Ferenc. Függelék írtá: Szénássy Barna (1978)
- Bibliographia synoecologica scientifica hungarica, 1900–1972*. Szerk.: SOÓ REZSŐ (1978)
- BOGDÁN ISTVÁN: *Magyarországi hossz- és földmértékek a XVI. század végéig* (1978)
- SZABÓ, ÁRPÁD: *The Beginnings of Greek Mathematics* (1978)
- RADNÓT MAGDA – KENYERES ÁGNES: *iff. Imre József* (1979)
- KOSÁRY DOMOKOS: *Művelődés a XVIII. századi Magyarországon* (1980, 1983).
- SCHULTHEISZ, EMIL (ed.): *History of Physiology. Proceedings of the 28th International congress of physiological sciences*. Budapest, 1980 (1981)
- Ratio Educationis*. Az 1777-i és az 1806-i kiadás magyar nyelvű fordítása. Ford., szerk.: MÉSZÁROS ISTVÁN (1981)
- HANTOS JÁNOS: *A Magyar Vöröskereszt 100 éve* (1981)
- The Hungarian Academy of Sciences* (1982)
- SAMBUCUS: *Emblemata, 1564* (1982)
- ZOFFMANN ZSUZSANNA, K.: *Az 1526-os mohácsi csata 1976-ban feltárt tömegsírnak embertani vizsgálata* (1982)
- BENEDEK, ISTVÁN: *Semmelweis' Krankheit* (1983)

- STEGENA, LAJOS (ed.): *Lazarus secretarius. The first Hungarian mapmaker and his work* (1982)
- DUDICH, ENDRE (ed.): *Contributions to the History of Geological Mapping. Proceedings of the Xth INHIGEO Symposium 16–22 August 1982*. Budapest (1984)
- WAGNER, FRANCIS S.: *Zoltan Bay. Atomic Physicist – a Pioneer of Space Research*. Közrem.: Ch. Wagner-Jones. Előszót írta: Szent-Györgyi Albert (1985)
- REUCHLIN, MAURICE: *A pszichológia története*. Ford.: Pléh Csaba (1987)
- Scientific Knowledge Socialized. Selected Proceedings of the 5th Joint International Conference on the History and Philosophy of Science*. Szerk.: HRONSZKY, I., FEHÉR, M., DAJKA, B. (1988)
- Guide to Research and Scholarship in Hungary. I–II*. Szerk.: TOLNAI MÁRTON, VASZOLTÁN PÉTER (1988)
- VARGHA DOMOKOSNÉ – KANYÓ SÁNDOR: „...Csillagkoronák éjféli barátja”. Tittel Pál élete és működése (1988)
- George de Hevesy (1885–1966). Festschrift*. Szerkesztette: MARX GYÖRGY. Lectures about the interdisciplinary applications of nuclear methods given in Budapest, at the centenary celebration of the birth of George de Hevesy, 26 September, 1985. (1988)
- KARASSZON, DÉNES: *A concise history of veterinary medicine* (1988)
- LANER, ANTAL: *Dissertatio de acupunctura, 1830* (1988)
- BAY – DÉNES – NAGY – WISINGER: *Szent-Györgyi Albert* (1989)
- BOGDÁN ISTVÁN: *Magyarországi hossz- és földmértékek 1601–1874* (1990)
- Große Augenblicke aus der Geschichte der Mathematik*. Szerk.: FREUD RÓBERT (1990)
- SIMONYI, KÁROLY: *Kulturgeschichte der Physik* (1990)
- ENDREI WALTER: *A programozás eredete* (1992)
- KÁDÁR ZOLTÁN – PRISZTER SZANISZLÓ: *Az élővilág megismerésének kezdetei hazánkban. A magyar biológia rövid kultúrtörténete a kezdetektől a reformkorig* (1992)
- PALLÓ GÁBOR: *Radioaktivitás és a kémiai atomelmélet. Az anyagszerkezeti nézetek válsága a századelő magyarországi kémiájában*. Sajtó alá rend.: Móra László (1992)
- SZÉNÁSSY, BARNA: *History of mathematics in Hungary until the 20th century*. Transl. by Judit Pokoly (1992)
- MAGYAR LÁSZLÓ ANDRÁS: *A műember története* (1992)
- KÁRMÁN TÓDOR – LEE EDSON: *Örvények és repülő. Kármán Tódor élete és munkássága* (1994)

TAR ILDIKÓ: *Buzágh Aladár* (1995)

FEHÉR, MÁRTA: *Changing tools. Case studies in the history of scientific methodology* (1995)

HUSZÁR TIBOR: *A hatalom rejtett dimenziói. A Magyar Tudományos Tanács, 1948–1949* (1995)

BIRTALAN GYŐZŐ: *Évszázadok orvosai* (1995)

GÉCZY BARNABÁS: *A magyarországi őslénytan története* (1995)

SZÁNTAI LAJOS: *Atlas Hungaricus. Magyarország nyomtatott térképei 1528–1850.* 1-2. köt. (1996)

MARX, GEORGE: *The voice of the Martians. Hungarian scientists who shaped the 20th century in the West* (1997); 3. rev. ed. 2010.

STEGENA LAJOS: *Tudományos térképezés a Kárpát-medencében 1918 előtt* (1998)

KISS ELEMÉR: *Matematikai kincsek Bolyai János kéziratok hagyatékából* (1999)

KISS, ELEMÉR: *Mathematical gems from the Bolyai chests. János Bolyai's discoveries in number theory and algebra as recently deciphered from his manuscripts.* Transl. by Anikó Csirmaz, Gábor Oláh (1999)

MÓZSIK GYULA – PÁR ALAJOS (szerk.): *75 éves a pécsi I. sz. Belgyógyászati Klinika, 1923–1998* (1998)

MARX GYÖRGY: *A marslakók érkezése. Magyar tudósok, akik Nyugaton alakították a 20. század történelmét* (2000), 2. kiad.: 2010

MAJERSZKY KLÁRA: *A Sántha-ügy* (2000)

Id. Szily Kálmán emlékezete. Tudományos munkásságának kronológiája (2002)

DADAY ANDRÁS: *Kuriózumok az orvostudomány magyarországi történetéből.* Az előszót írta: Schultheisz Emil (2002)

GAZDA ISTVÁN (összeáll.): *Egy halhatatlan erdélyi tudós, Bolyai Farkas* (2002)

GRYNAEUS TAMÁS: *Szent Antal tüze* (2002)

GAZDA ISTVÁN: *Fejezetek a 175 éves akadémiai könyvkiadás történetéből* (2003)

SZABÓ ÁRPÁD (Nyíregyháza) – SZABÓ TÍMEA (Nyíregyháza): *A fizika története* (2003), 3. kiad.: 2008

Lonovics – Fazekas – Varró (szerk.): *A Szegedi Tudományegyetem Belgyógyászati Klinikájának története* (2003)

MÓZSIK GYULA – SÜLE TAMÁS (szerk.): *A Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának fél évszázada, 1953–2003* (2003)

ÁCS TIBOR: *Bolyai János új arca – a hadi mérnök* (2004)

Einstein és a magyarok (2004)

DADAY ANDRÁS: *Újabb kuriózumok az orvostudomány magyarországi történetéből.*

Gyógyvizekről, patikákról, járványokról, orvosdoktorokról, kirurgusokról, bábákról az 1740 és 1790 közötti feljegyzésekben (2005)

ROBERTS, ROYSTON M.: *Serendipity. Véletlen felfedezések a tudományban* (2005)

MÓZSIK GYULA: *Discoveries in Gastroenterology. From Basic Research to Clinical Perspectives (1960–2005)* (2005)

SIK ANDRÁS (szerk.): *Supernova a Marson avagy Az Alternatív Közgazdasági Gimnázium csillagászat-űrkutatás szakkörének története és a Mars-kutatás legújabb eredményei* (2005)

Emlékkönyv az Orvosi Hetilap alapításának 150. évfordulójára. Társszerkesztők: FEHÉR JÁNOS, SZÁLLÁSI ÁRPÁD (2007)

SZABÓ ÁRPÁD (Nyíregyháza): *Magyar természettudósok – Fizikusok* (2007), 2. kiad.: 2008

BUZÁS GYÖRGY MIKLÓS, HARKÁNYI ZOLTÁN, BARANYAI TIBOR, HARMAT GYÖRGY: *A klinikai ultrahang-diagnosztika története Magyarországon* (2008)

BUZÁS GYÖRGY MIKLÓS: *A diabetológia története* (2010)

HARGITTAI ISTVÁN: *Teller.* Ford.: Gács János (2011)

Emberek-e a nők vagy sem?

Egy 16. századi vita és utóélete

Are Women Humans or Not?

A Debate of the 16th Century and Its Follow-up

Bartók István DSc

MTA BTK Irodalomtudományi Intézet

bartok.istvan@hungarnet.hu

Initially submitted October 05. 2012; accepted for publication December 15, 2012

Abstract:

A writing in Latin published anonymously in Wittenberg in 1595. It was a parody of the theological debates of the age. The author was a well-known philologist and poet, Valens Acidalius. His aim was to make those writers ridiculous who denied the godship of Christ on the basis of Holy Scripture. He proved that women were not human beings followed their argumentation methods. His writing provoked a fierce debates and theologians attacked his argumentation in deep indignation in the beginning. His paper had been taken less and less seriously in later times and it was regarded as a satire. The study has been translated into many vernacular languages and it was published in many editions all over the Europe for centuries. It is also known a Hungarian adaptation from 1783.

Kulcsszavak: gender studies, vitairat, szatirikus irodalom

Key words: gender studies, controversial pamphlet, satire

Köszönetnyilvánítás

A tanulmányban tárgyalt vitairat magyar változatára Németh S. Katalin és Szentmártoni Szabó Géza hívta fel a figyelmemet; mindkettőjüknek köszönöm. Ugyancsak köszönettel tartozom Dományházi Editnek, aki a latin szöveg kolozsvári kéziratos másolatairól tájékoztattott.

„Forgassuk fel az egész szent írást, egy részben sem találjuk, hogy az Asszony embernek nevezetnék, a' mi leg több, s fel-található, ez az, hogy ő az ember' segítségével neveztetik: De, hiszem a' kalapáts-is segítsége a' kovátsnak, hát ezért kováts-é ez? A' toll segítsége az írónak, de ezért nem Író-deák; vagy az olló, melly valóban segítsége a' szabónak, hát szabó-é? Ilyenképpen az Asszony-is segítsége az embernek, de ő azért nem ember.” Az idézet egy , a 18. század végén megjelent nyomtatványból való, amelyre később még visszatérek (*Meg-Mutató... 1783: 4*).¹

Mi hát a helyzet valójában? Vajon emberek-e a nők vagy sem? A kérdést sokszor tárgyalták. A kapcsolódó irodalom jellemző vonulata egy olyan Európa-szerte elterjedt érvelés- és cáfolatsorozat, amelyik egy 16. század végi, Wittenbergből kiinduló vitára vezethető vissza. Mint majd látni fogjuk, a téma szorosan összefügg a férfi–nő kapcsolattal, hiszen a problémakör elvi alapjait érinti. A két nem viszonyának megítélését, a szerelem mibenlétének tudományos magyarázatát alapvetően befolyásolja a vitázók álláspontja. Dolgozatomban első részében a vita kibontakozását vázolom, majd röviden szólok arról a magyar változatról, amelyikből bevezetésként idéztem. Végül visszatérek a wittenbergi vitára, és ismertetem néhány tanulságos pontját. A kiragadott részletek alapján szeretném bemutatni a briliáns érveléstechnikát; szerény fordításomban megpróbálom érzékeltetni a vita fennkölt stílusát, a kor legműveltebbjeinek választékos szóhasználatát is.

1595 januárjának első napjaiban Wittenbergben megjelent egy kiadvány, a szerző és a kiadó neve nélkül. A füzetke címe: *Disputatio nova contra Mulieres, Qua probatur eas homines non esse*,² azaz: *Új értekezés az asszonyok ellen, amely bebizonyítja, hogy ők nem emberek.* Írójának kiléte a kortársak számára homályban maradt, később derült fény a titokra. A szerző Valens Acidalius, a jeles német humanista, a neolatin költészet képviselője. Érdemes röviden felidézni életének, pályafutásának legfontosabb mozzanatait.

Brandenburg tartományban, Wittstock városkában született, 1567-ben. Eredeti neve Valtin Havekenthal, de humanista szokás szerint jól csengő latin nevet választott magának. Mintha ironikus hajlamaira is utalni szándékozott volna, Valens Acidaliust ugyanis kissé szabadon Erőteltjes Marónak is lehetne fordítani. Sokáig élt Itáliában, a padovai és a bolognai egyetemen tanult, majd orvosi és filozófia doktorátussal tért haza. Boroszlóban telepedett le, a város szolgálatában vállalt hivatalokat. Kiterjedt levelezése maradt fenn. Nemcsak a két olasz egyetem vezető személyiségei tartoztak levelezőpartnerei közé, hanem például Justus Lipsius és Forgách Mihály is. Az előbbi a korabeli európai szellemi élet meghatározó személyisége, az újsztoikus filozófia legnagyobb hatású terjesztője a 16–17. század fordulóján. Forgách a magyar humanizmus fontos szereplője, ugyancsak levelezett Lipsiussal. Acidaliust kortársai elsősorban filológusként tisztelték, klasszikus szerzőket (Tacitus, Plautus...) adott ki és magyarázott. Saját versei halála után jelentek meg, 1603-ban.

Neoplatonista képzést kapott, ennek következménye az az életforma és életfelfogás, amelyikben a nőknek semmi keresnivalójuk sincs, a művelt hetérák és az udvari dámák kivételével, akiknek az idealizált képét Castiglione rajzolta meg *Az udvari emberben*. Acidalius tagja volt a boroszlói Hortus Scholzii-társaságnak, amelynek tevékenységében férfiak és nők egyenrangú partnerként vettek részt.

1594 végén Acidalius adósságba keveredett: a kiadójának, Heinrich Osthausennak tartozott. Törlesztés fejében felajánlotta egy kéziratát, amelyet – mint levelezéséből tudni lehet – eredetileg nem a nyilvánosságnak szánt; pusztán saját maga és barátai szórakoztatására írta, a

¹ Említi Németh (1987: 70).

² *Disputatio...* (1595). Jelzete a wolfenbütteli Herzog August Bibliothekban (a továbbiakban: HAB): M: Re 288 (10). Modern kiadása angol fordítással: *Treatise...* (2004). Német fordítással: *Disputatio...* (2006). A műről: Czaplá, R. G.–Burkard, G. (2009).

korabeli teológiai viták paródiájaként. Egyetlen példányban létezett, ezt adogatták kézről kézre ismerősei. Ez volt a *Disputatio*.

A kiadó meglátta benne az üzletet, és kinyomtatta, mégpedig névtelenül, mert meg akarta kímélni Acidaliust – és nyilván saját magát is – a várható következményektől. Osthausen sejtése bevált, a kiadvány óriási botrányt kavart. Szerzője néhány hónappal élte túl a megjelenést: Neissében, 1595. május 25-én halt meg. A legenda szerint összefüggés van a *Disputatio* és a szerző hirtelen halála között. Acidalius elméje elborult, és egy roham végzett vele.³

A *Disputatio* 51 téziséből áll. Az első három és az utolsó a keret, a közbűlső 47 sorolja fel azokat a „meggyőzhetetlen bizonyságokat”, amelyek alátámasztják az értekezés mondandóját, tudniillik, hogy a nők nem emberek. Ebből az is következik, hogy Krisztus nem értük szenvedett, így őket nem is váltotta meg. Az érvelés néhány pontjára és azok cáfolatára, mint ígértem, még kitérek. Előbb azonban vázoló Acidalius valódi szándékát és a vita kibontakozását, alakulását.

Bevezetésként Acidalius elmondja: értekezéséhez a teológiai vitákból vette a példát. Vannak ugyanis, akik azt bizonygatják, hogy Jézus és a Szentlélek nem isteni személyek – ő pedig azt mutatja meg, hogy a nők nem emberek. Azoknak a módszerét fogja követni, akik Krisztus istenségét tagadják: ő is a Szentírásból bizonyítja a maga igazát, mégpedig a példaképeitől ellesett interpretációs módszer segítségével. Hiszen csak az ostoba tömeg ítél a közvélekedés alapján; a tudósok tisztában vannak vele, hogy csakis azt szabad elhinni, amit a Szentírás egyértelműen kimond. Ott pedig sehol nincs leírva, hogy a nők emberek (*Disputatio*... 1595: A2r–v).

Utolsó tézisében Acidalius semmi kétséget nem hagy művének valódi célja felől. Ha esetleg nem sikerült volna bebizonyítani, hogy a nők nem emberek, azt azért mégis a világ elé tárta, hogy korának eretnekei, különösen az anabaptisták és a pápisták, hogyan magyarázzák a Szentírást, milyen módszerekkel próbálják igazolni elátkozott tanaikat (*Disputatio*... 1595: C4v).

A reakciókból kitűnik, hogy a kortársak nem értékelték sem a parodisztikus szándékot, sem a szerző iróniáját. A *Disputatio* megjelenése után néhány nappal, január 12-én a wittenbergi egyetem teológiai karának előljárói egy füzetecskét adtak ki a tanulóifjúság figyelmeztetésére.⁴ A röviden *Admonitio*ként emlegetett dörgedelem hosszú latin címe magyarul: *A wittenbergi akadémia teológiai karának figyelmeztetése a tanulóifjúsághoz, arról a legújabban elterjesztett hírhedt és istenkáromló irományról, melynek címe: Új értekezés az asszonyok ellen, amely megmutatja, hogy ők nem emberek.* Az *Admonitio* összeállító a *Disputatio* ismeretlen szerzőjét egyszerűen mocskos kutyának nevezik. Mert akár komolyan gondolta, amit összehordott, akár csak viccelt, munkája mindenképpen elvetemültség és gyalázat. Istentelen dolog ugyanis, ha valaki a legszentebb hitigazságok kiforgatásával üz tréfát, és így fitogtatja leleményességét (*Admonitio*... 1595: A2r). Ezért tartják szükségesnek figyelmeztetni az egyetemi ifjúságot, hogy ne vásároljanak a hamar elhíresült ördögi kiadványból, ne olvassák, ne adják tovább másoknak, és ha van belőle példányuk, haladéktalanul semmisítsék meg. Ellenkező esetben nagy baj lesz (*Admonitio*... 1595: A2v).

A szerzők kiemelik néhány elfogadhatatlan állítást, amelyeket rögvest meg is cáfolnak, majd megemlítik, hogy az ellenérvek felsorolásánál hasznosabb lenne, ha a *Disputatio* íróját villám sújtaná agyon (*Admonitio*... 1595: A4r). Végezetül Krisztus szavaira emlékeztetnek: minden hivalkodó szóért, amit beszélnek az emberek, számot adnak majd az ítélet napján (*Admonitio*... 1595: B2r).

³ *Ob die Weiber*... (1988). Valens Acidaliusról: IJsewijn (1983). Vö. Tarnai (1997: 464).

⁴ *Admonitio*... (1595) *HAB*: 52. 3. *Rhetorica* (11a). *A műről*: Hart (2000).

A *Disputatio* híre és az azt kísérő felháborodás hamar túljutott Wittenberg határain. Az *Admonitio* megjelenése után egy héttel, január 19-én kelt a lipcsei teológiai kar vezetőinek *Refutatio*ja,⁵ amelyben a tanulók figyelmeztetése mellett ugyancsak teret szánnak a *Disputatio* cáfolatának. Kacsringós latin címének fordítása: *Cáfolat egy névtelen szerző állításai ellen, amelyekben a női nem emberi természetét támadja, de most ennek a hazugságáradatnak a legfontosabb rágalmaikat visszaverjük; megmutatjuk, hogy mi az író szándéka, és mindenkit, aki kegyes életre törekszik, és valamennyi keresztényt figyelmeztetünk, hogy óvakodjanak ettől a rettenetes ördögi irománytól.* A szerzőt megszállott lényként említik; nem merik embernek nevezni, hiszen aligha valószínű, hogy emberi anya szülte volna. Talán a létezés átmeneti állapotát képviseli az emberi és a szellemi világ között; valami hibrid lehet, bizonyára a Sátán származéka. Megbocsáthatatlannak tartják, hogy az antitrinitáriusok és anabaptisták módszereivel él, és ezt nem is áthatja gyalázatos művének elején nyíltan bevallani (*Refutatio...* 1595: A2v–A3r). Befejezésül kifejtik abbeli meggyőződésüket, hogy a *Disputatio* valódi szerzője maga a Sátán, aki nyilván tollba mondta teremtményének a sok szörnyűséget. Ezért figyelmeztetnek mindenkit, akiben legalább egy szikrányi józan ész pislákol, hogy ne csak ne olvassák ezt a veszedelmes értekezést, hanem ha egy példány a kezükbe kerül, azonnal dobják a tűzbe, mint ördögi elmeszüleményt (*Refutatio...* 1595: B2v).

Egy hónap sem telt el, február 10-én kelt a *Disputatio* legalaposabb cáfolata, a *Defensio*.⁶ Hosszú címe magyarul: *A női nem védelme, egy legújabban kiadott igen gyalázatos értekezés ellenében, amely a szerző és a nyomdász nevének eltitkolásával jelent meg, és istentelenül azt állítja, hogy az asszonyok nem emberek. Simon Gediccus, a Szent Teológia doktora, stb.* Gediccus hallei vezető lelkész, a lipcsei egyetemen a héber nyelv professzora. Tézisről tézisre haladva kelt az asszonyi nem védelmére, igyekezőn porrá zúzni a számára ismeretlen szerző érveit. Egyszersmind azt is bebizonyítja, hogy éppen a *Disputatio* íróját nem lehet embernek tekinteni.

A későbbiek során Acidalius *Disputatio*ját Gediccus *Defensio*jával együtt adták ki, ez lett az alapja a témához kapcsolódó számos latin és nemzeti nyelvű változatnak. Ismeretes például egy német nyelvű katolikus átdolgozás, amelyben Endres testvér, egy bencés szerzetes vitatkozik a jezsuita Eugenius atyával. Az előbbi képviseli Acidalius, az utóbbi Gediccus nézeteit.⁷ A vitát olaszra és franciára is lefordították.⁸

Az újabb és újabb változatok révén a vita anyaga Európa-szerte elterjedt. Népszerűségére jellemző, hogy a nyomtatott kiadások mellett kéziratos másolatok is fennmaradtak, sok egyéb hely mellett Kolozsváron is.⁹ A teológiai indíttatású indulatok lassan elcsitultak, egyre inkább a szórakoztató vonások kerültek előtérbe. A témával kapcsolatban felhozható érvek és ellenérvek a szatirikus irodalom részévé váltak. Jellemző, hogy vannak olyan kiadások, amelyek – akárcsak az egyik kolozsvári kézirat – már a címükben is „igen mulatságos” olvasmányt ígérnek, például: *Disputatio per iucunda...* (1638, 1641, 1644). Ismerünk olyan címet is, amelyik az állítás lényegét a lehető legtömörebben közli: *Mulier non homo!*, azaz nemes egyszerűséggel: *Az asszony nem ember (Mulier...* 1690).

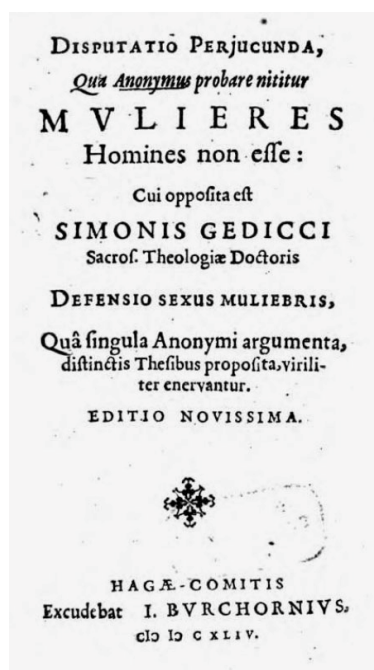
⁵ *Refutatio...* (1595). HAB: 52. 3. Rhetorica (14).

⁶ *Defensio...* (1595). HAB: 52. 3. Rhetorica (11). Modern kiadása: *Defensio...* (2010). A vitáról: Fleischer (1981), Tarabotti (1994), Kenney–Tarabotti (1998).

⁷ Gründ- und probierliche Beschreibung... (1618). Az 1660-as kiadás szövege megtalálható Gössmann hivatkozott összeállításában (Ob die Weiber... 1988). Vö. Németh (1987: 70).

⁸ *Che le donne...* (1651); *Paradoxe sur les femmes...* (1766).

⁹ Egy kéziratos másolatot Németországban bekötöttek abba a kolligátumba, amelyik – más kiadványok társaságában – a vita nyomtatott dokumentumait gyűjti egybe: HAB: 52. 3. Rhetorica (10). A kolozsvári kéziratok: *Disputatio...* (é. n.), *Disputatio...* (1781) A kérdéshez kapcsolódó művekről a magyar ponyvairódalomban lásd még: Pogány (1978: 187–195); Trócsányi (1958: 333–337).



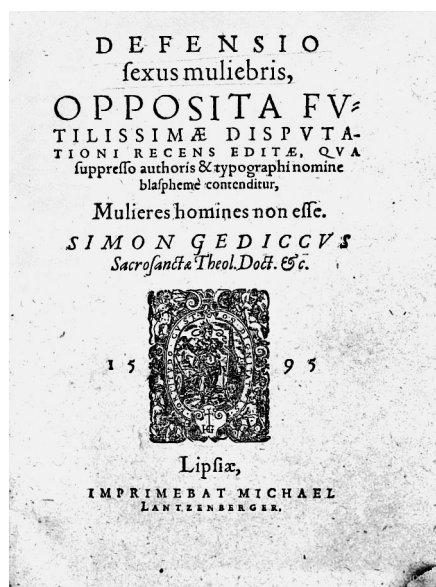
1. ábra A Disputatio és a Defensio 1644. évi együttes kiadásának címlapja

Mint már a bevezetőben is utaltam rá, a vitának magyar változata is van. Az idézett *Meg-Mutató* szerző és kiadási hely nélkül jelent meg, a füzetke mindössze 16 lap. Nyolc „meg-mutató” sorakoztatja fel azokat az érveket, amelyek bizonyítani hivatottak a címben szereplő állítást, mely szerint „az asszonyi személyek nem emberek”. Ezek után következnek az „asszonyoknak közben-vetési”: mégpedig egy serfőzőné, egy doktorné, egy vendégfogadósné, „egy igen éles eszű tekintetes Asszonyság”, „egy tudós káfé-főzőné”, végezetül egy „fő tudományú Professorné” ellenérvei. Természetesen nem lehet az övék az utolsó szó: minden közbevetést egy-egy „meg-fejtés” követ, megcáfolva az asszonyokat.

A 18. század végi magyar nyomtatványból kitűnik, hogy a kényes téma fejtegetése a régi argumentumok ismételtetése mellett alkalmat kínált a kortársakon való csipkelődésre is. Az ismeretlen szerző egy helyen amellet érvel, hogy „az Asszonyok nem egyebek, hanem embereket emésztő állatok”. Párizs, Nagy Sándor, Sámson, Holofernész és Salamon vesztét is nők okozták. A klasszikus elrettentő példák mellett a szerző utal „a Tekintetes G. úr” és „F. kortsmárosné” esetére is (*Meg-Mutató*... 1783: 9). A korabeli olvasók bizonyára tudták, kikre kell gondolniuk. A kiadvány egyébként nem maradt visszhang nélkül: Ányos Pál felelt rá álneven megjelent, *B. Carberi Anna kis asszonynak kedveséhez írt levele, melyben megmutatja, hogy az asszonyi személyek emberek* című (Pest, 1785) vitairatában (Németh 1987: 259; újabban: Fábri 1999: 23–28).

Visszatérve a 16. század végéhez, Valens Acidaliushoz és Simon Gediccushoz: vitájukban megtalálható az 1783-as magyar kiadvány sok gondolatának forrása, így például a bevezetőmben idézett soroké is, amelyek szerint ha a kalapács nem kovács, a tű nem szabó, a penna nem íródeák, akkor a nő sem ember.

Efőlötti felháborodásában Gediccus bűzölgő árnyékszéknek titulálja vitapartnerét, mivel a női nemet mocskoló szavait csak az ürülékhez lehet hasonlítani. Majd kifejti, mit jelent valójában a segítőtárs: a nő férjének egyenrangú partnere, hűségesen kitart mellette, fontos szerepet vállal a ház és a család irányításában (*Defensio*... 1595: B1r).



2. ábra A *Defensio* első kiadásának címlapja

A lipcsei hebraista többször is nyelvészeti alapon cáfolja ellenfele érveit. Acidalius értelmezésében Isten Ádámnak mondta, hogy uralkodni fog minden állat fölött. Mivel pedig a férfi az asszonynak is parancsol, természetesen a nő is az állatok közé sorolandó. Gediccus viszont rámutat: a héber szövegben az uralkodást jelentő kifejezés többes számban áll, tehát egyaránt vonatkozik Ádámról és Éváról, azaz az egész emberi nemre, férfiakra és nőkre is.

– Te pedig – fordul vitapartneréhez a tudós professzor – azt hiszem, még a vadállat nevezetét sem érdemled meg, mert még annál is sokkal alávalóbb fajzat vagy. Mert két különböző nemű állat magához hasonló utódot hoz létre, míg te, nyomorult tréfacsináló, valami gyalázatos fajtalanság gyümölcse vagy, és igencsak messze kerültél az emberi nemtől (*Defensio*... 1595: B2r–v).

„Engedjétek hozzám a kisdedeket, mert az ilyeneké a mennyek országa” — ez újabb bizonyíték Acidalius számára. A Vulgata „pueros” szava ugyanis fiúkat jelent, tehát lányokról nincs szó ebben az összefüggésben. Nyilván azért nem akarták az apostolok, hogy az anyák Jézushoz vigyék gyermekeiket, mert lányok is voltak közöttük.

Gediccus az evangélium görög szövegére hivatkozik, ahol a „παις” mindkét nembeli gyermeket jelent (*Defensio*... 1595: D3v).

Egy helyen Acidalius arról értekezik, hogy az asszonyok ugyanazokat a bűnöket követik el, mint az állatok, tehát már csak ezért sincs közöttük különbség.

– Hallgasd csak meg, te barom – szólítja meg Gediccus ellenfelét –, hogy mi a különbség a te vétkeid és az állatok rossz tulajdonságai között; hegyezd a füled, te ármányos szerzet, hiszen nyilvánvaló, hogy nem vagy ember. Az összehasonlításokból kiderül, hogy az ismeretlen szerző csökönyös, mint a szamár; zabolátlan, mint a bika; nyírít az asszonyokra, mint a csődöt; csak a hasával törődik, mint a medve; hizlalja magát, mint a rózsahal; rossz az emlékezete, mint a tevének; rabol, mint a farkas; álnok, mint a kígyó; mar, mint a skorpió; ravasz, mint a róka; alattomos, mint a sikló; mérget fröcsköl, mint a vipera. Hogyan is lehetne az emberek közé számítani, ha egyszer semmi emberi tulajdonságot nem lehet felfedezni benne? (*Defensio*... 1595: C3r–v).

Acidaliust az sem tántorítja el „meggyőződésétől”, hogy a lányokat is megkeresztelik. Hiszen a pápisták a harangokat és a templomokat is felszentelik, akkor talán azok is emberek? Gediccus természetesen felháborodottan tiltakozik a keresztség szentségének durva és

gyalázatos profanizálása ellen; efféle gátlástalan vakmerőség csakis az ördögtől eredhet (*Defensio*... 1595: Glr).

Acidalius szerint az sem bizonyítja a nők emberi mivoltát, hogy feltámadása után Krisztus asszonyoknak jelent meg. Gondoljunk csak a születésére: amint világra jött, az istállóban is először az ökörnek és a szárnak mutatta meg magát.

– Te vagy a számár – fordul Gediccus ellenfeléhez –, mutasd csak meg a Szentírásból, hogy legelőször az ökör és a számár látta meg Krisztust! Hiszen amikor testet öltött, rögtön az anyja pillantotta meg és József, aztán a pásztorok, Simeon, Anna, a három király és más emberek (*Defensio*... 1595: G2v–G3r).

A Krisztus feltámadása után történetekben Acidalius újabb érveket talál a nők ellen. Hiszen Krisztus nyilván azért jelent meg asszonyok előtt, hogy feltámadásának híre a lehető leggyorsabban elterjedjen. Az asszonyok ugyanis fecsegő természetűek, és amit ők tudnak, arról igen hamar tudomást szerez az egész város.

Gediccus ismét védelmébe veszi a gyengébbik nemet: arra hivatkozik, hogy bizony sokszor a férfiaknak is eljár a szájuk, amikor nem kellene (*Defensio*... 1595: G3r).

Acidalius nem fogadja el az asszonyoknak azt az érvelését, mely szerint azért volnának emberek, mert tudnak beszélni, tehát értelmes lények. Hiszen sok madár is tud beszélni, nem is szólva Bálám szamaráról; mégsem tartjuk ezeket embernek.

– Éppen hogy te beszélsz úgy, mint a papagáj – világosítja fel vitapartnerét Gediccus –, akárcsak Bálám szamara, amely nem a saját elhatározásából szólalt meg, hanem Isten irányította nyelvét. Hiszen a számár bármit is mond, nincs tisztában az értelmével; mint ahogy azok az emberek sem, akik külső sugallatra nyilvánulnak meg. Mint ahogy belőled is a Sátán szelleme beszél (*Defensio*... 1595: G4v–H1r).

Ami pedig az asszonyi locsogás tartalmát illeti: Acidalius szerint értelmetlenül beszélni annyi, mint meg sem szólalni. Ezt világosan bizonyítják az apostol szavai, amikor elrendeli, hogy a gyülekezetben a nők maradjanak csendben. Ha értelmes dolgokat tudnának mondani, miért kellene hallgatniuk? Ugyanez a helyzet a szereplésükkel a világi életben is: ha volna eszköz, nem kellene eltüntetni őket a közhivatalok viselésétől.

Gediccus elismeri, hogy bizonyos egyházközségekben valóban hallgatást parancsoltak a nőknek, de ebből nem szabad általános érvényű következtetéseket levonni. Példákat hoz a bölcs asszonyokra, akik kegyes, keresztényi beszédükkel váltak híressé. Ami pedig a közéleti feladatokat illeti: az asszonyokat nem ostobaságuk, hanem nőies szemérmük tartja vissza a nyilvánosságtól (*Defensio*... 1595: H1r).

Acidalius végezetül a nők utolsó mentsvárát veszi ostrom alá. Az érvelés és a cáfolat ugyancsak megtalálható a már többször idézett magyar kiadványban, ott is az utolsó „közben-vetés”. Az ismeretlen átdolgozó szavaival:

„Hatodik közben-vetése egy fő tudományú Professornénak. Minden állat természet szerént magához hasonlót hoz e’ világra. Mi Asszonyok embert hozunk, tehát mi is azok vagyunk.

Meg-fejtés. A’ tövis bokorbúí nőnek a’ leg szebb rósák, a’ leg tsunyáb’ kukatzokból a’ leg szebb pillék vagy Lependékek, és a’ marha ganéjbúl lóherék teremnek. Tehát hadja kegyelmetek abban, édes Asszonyim! Jóllehet hogy nálunk szerelmesek, kedvesek, és szükségesek kegyelmetek, de emberségek igen szegény állapotban vagyon.” (*Meg-Mutatás*... 1783: 15–16).

Acidalius szerint az utód világra hozásában a nő csak eszköz. Gediccus nem mulasztja el hangsúlyozni: a szaporodásban férfi és nő szerepe elválaszthatatlanul összekapcsolódik. Befejezésül utal a szerző feltételezhető hibrid mivoltára, ami már a *Refutatió*ban is megfogalmazást nyert, és a *Defensió*ban is többször előkerült. Összefoglalja és a pontosság kedvéért kiegészíti a definíciót: ellenfele minden bizonnyal a Sátán természetellenes

közösüléséből származó szörnyszülött lehet. Mint az ördög fattya, örökös kárhozatra méltó – végezetül Gediccus ezt kívánja ismeretlen vitapartnerének (*Defensio*... 1595: H2v–H3v). Valens Acidalius halála utáni sorsát nem ismerjük; az azonban bizonyos, hogy műve évszázadokkal túlélte. A *Disputatio* hatása minden figyelmeztetés és átkozódás ellenére széles körben elterjedt – a magyar változat záró sorait idézve – „az férjfiaknak nagyobb ditséretekre” (*Meg-Mutatás*... 1783: 16).

FORRÁSOK ÉS IRODALOM

Admonitio Theologicae Facultatis in Academia Witebergensi, ad Scholasticam Juventutem, de libello famoso & blasphemo recens sparso, cujus titulus est: Disputatio nova contra mulieres, Qua ostenditur, eas homines non esse, Witebergae excudebat Vidua Matthaei Welaci, Anno M. D. XCV.

Che le donne non Siano della spetie degli huomini, discorso piacevole, Norimbergh, M. D. C. LI. per Juvan Cherchenberger.

CZAPLA, R. G.–BURKARD, G.: *Valens Acidalius, Disputatio nova...*, Das Altertum, 54(2009).

Defensio sexus muliebris, Opposita futilissimae disputationi recens editae, qua supresso authoris & typographi nomine, blaspheme contenditur, Mulieres homines non esse. Simon Gediccus Sacrosanctae Theol. Doct. et c. Lipsiae, M. C. XCV. Imprimebat Michael Lantzenberger.

Defensio sexus muliebris..., Whitefish, Montana, Kessinger Publishing, 2010.

Disputatio nova contra Mulieres, Qua probatur eas homines non esse, Witebergae, Anno M. C. XCV.

Disputatio Nova Contra Mulieres Qua probatur eas Homines non esse, Claudiopoli, 1781, kézirat, a Román Tudományos Akadémia Kolozsvári Filiáléjának Könyvtára, Unitárius Gyűjtemény, jelzete: MsU 721.

Disputatio nova contra mulieres, qua probatur eas homines non esse (Neue Disputation gegen die Frauen zum Erweis, dass sie keine Menschen sind), hrsg. CZAPLA, R. G.–BURKARD, G., Heidelberg, Manutius, 2006.

Disputatio perjucunda Qua Anonymus probare nititur Mulieres Homines non esse, é. n., kézirat, a Román Tudományos Akadémia Kolozsvári Filiáléjának Könyvtára, Unitárius Gyűjtemény, jelzete: MsU 189B.

Disputatio perjucunda, Qua Anonymus probare nititur Mulieres Homines non esse: cui opposita est Simonis Gedicci [...] Defensio sexus Muliebris, Hagae Comitum, excudebat Burchornius, 1638, 1641, 1644.

FÁBRI, A.: *A nő és hivatása, Szemelvények a magyarországi nőkérdés történetéből 1777–1865*, Bp., Kortárs, 1999.

FLEISCHER, M. P.: „Are Women Human?“, *The Debate of 1595 between Valens Acidalius and Simon Gediccus*, *The Sixteenth Century Journal*, 12(1981), 107–120.

Gründ- und probierliche Beschreibung [...] Belagend die frag Ob die Weiber Menschen seyn, oder nicht?, h. n., 1618.

HART, C.: *An Admonition to the Students of Wittenberg: a Supplement to a New Argument against Women, the Disputatio nova contra mulieres of 1595*, Clacton-on-Sea, Gilliland Press, 2000.

IJSEWIJN, J.: *An Admirer of Justus Lipsius the German Neo-Latin Poet and Philologist Valens Acidalius*, *Academiae Analecta*, Klasse de Letteren, 45(1983), 185–206.
Különlenyomat: Brussels, 1983.

KENNEY, Th. M.–TARABOTTI, A.: „Women Are Not Human“, *An Anonymous Treatise and Responses*, New York, Crossroad Publishing Company, 1998.

Meg-Mutatás, hogy az asszonyi személyek nem emberek. Az Írásból és a józan okoskodásból Nap-fényre hozatott, Nyomtatott 1783. Esztendőben, h. n.
Mulier non homo!, h. n., 1690.

NÉMETH, S. K.: *Protestáns erdélyi irodalom a XVIII. század közepén (Bethlen Kata irodalmi környezete)*, kandidátusi értekezés, Bp., 1987, kézirat.
Ob die Weiber Menschen seyn, oder nicht? hrsg. GÖSSMANN, E., München, Iudicium, 1988.

Paradoxe sur les femmes: où l'on tâche de prouver qu'elles ne sont pas de l'espèce humaine, h. n. [Paris], 1766.

POGÁNY, P.: *A magyar ponyva tüköre*, Bp., Magyar Helikon, 1978.
Refutatio Opposita avonvovov autoris thesibus, quibus humanam naturam foeminei sexus impugnatur in qua praecipuae calumniae huius mendacis spiritus refutantur, quae sit illius intentio ostenditur, et studiosi pietatis omnesquae Christiani monentur, ut sibi caveant a tam Diabolico scripto. Concinnata a Collegio studii Theologici Lipsensis, Anno M. D. XCV.
Lipsiae, excudebat Abraham Lamberg.

TARNAI, A.: *A neolatin költészet és dráma alkonya Európában*, ItK, 101(1997), 457–469.

TARABOTTI, A.: *Che le donne siano della spezie degli uomini, Women Are No Less Rational Than Men*, London, Institute of Romance Studies, 1994.
Treatise on the Question do Women Have Souls and Are They Human Beings? Disputatio nova, with Translation, Commentary, and Appendices, ed. HART, C., Lewiston, New York, Edwin Mellen Press, 2004.

TRÓCSÁNYI, Z.: *Régi világ, furcsa világ, Emlékek, életképek, kuriózumok a magyar múltból*, kiad. PÓK, L., Bp., Bibliotheca, 1958.

Könyvek

Books

[Kapronczay Katalin PhD](#) [Forrai Judit CSc](#) - Semmelweis Egyetem, Népegészségtani Intézet

Initially submitted October 05. 2012; accepted for publication December 15, 2012

1.

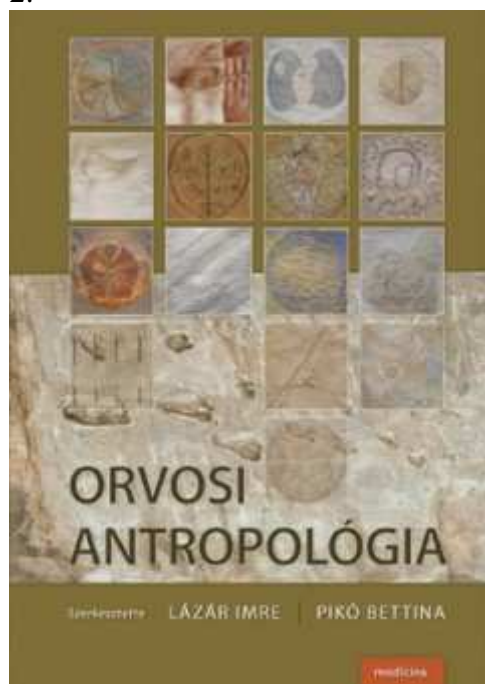


Kozári Monika - A nyugdíjrendszer Magyarországon Mária Teréziától a második világháborúig

Kozári Monika könyvében a politikatörténet, jogtörténet és az intézménytörténet oldaláról vizsgálja a nyugdíj kialakulásának és fejlődésének kérdéseit. Mária Terézia nyugdíjrendeleteitől a második világháborút követő államosításig. A könyv elemzi, hogy a népességnek mekkora részét érintették az egyre bővülő körökre nyugdíjak, és ez milyen költséget jelentett az állami költségvetésnek, foglalkozik a biztosítási jellegű nyugdíjakkal, olyan - talán még sokaknak ismerősen csengő - intézményekkel, mint az OTI vagy a MABI, valamint az egyesületi jellegű nyugdíjjal is.

Átfogó történész szakmunka a nyugdíjkérdés történetéről eddig nem született. A könyvet várhatóan érdeklődéssel forgathatják a jogászok, szociálpolitikusok és történészek. Azonban ez a jó stílusban megírt hiánypótló munka nemcsak a szakmai közönség, hanem a nyugdíj története iránt érdeklődő nagyközönség számára is érdekes olvasmány.

2.

**Orvosi antropológia**Lázár Imre, Pikó Bettina (szerkesztők): **Orvosi antropológia**

Saját világunk értelmezéséhez szükséges a kulturális önismeret, mert a betegségekben, társadalmi zavarokban, szenvedésben testet öltő jelenségeket csak a kultúra szemüvegén keresztül érthetjük meg. Az egészséggel és betegséggel kapcsolatos döntéseket befolyásolja az, hogy milyen a beteg, a gyógyító személyzet és az adott társadalom hiedelemrendszere és hitvilága. Az orvosi antropológia ezenkívül a gyógyítás kultúrájának önismereti tárgya is. Metaforikusan fogalmazva: e diszciplína mára nagykorúvá vált hazánkban is. Ezért szerkesztési elvünknek tettük, hogy az orvosi antropológia nemzedékei között kapcsolatot építsünk, és a tárggyal rokon diszciplínák közötti hidakat is láthatóvá tegyük. Távlati szempontból is igen nagy lehetőséget kínált számunkra az ébredő hazai szakma összefogása és megjelenítése egy közös kötet keretein belül, amely így magán viseli az adott korszak sajátosságait, valamint a hazai társadalmi-kulturális közeg kontextusát. Mert mi is lehetne az antropológia feladata, mint az, hogy az ember mibenlétére választ keressen, és ebben az orvosi antropológia jelentős részt vállalhat. E reményekkel nyújtjuk át a Tisztelt Olv Olvasóknak az orvosi antropológia első hazai tankönyvét, amely a diszciplína hazai arcélét kívánja kirajzolni.

„...szembe sorssal ...”

Alkotás és betegségélmény Dsida Jenőnél

„ .. face to face with destiny...”

Creation and the feeling of illness at Dsida Jenő

Dr. Felszeghy Sára PhD
sarafelszeghi@gmail.com

Initially submitted October 05. 2012; accepted for publication December 15, 2012

Abstract:

Jenő Dsida's life was short and shadowed by serious illness: he suffered from heart disease. In his autobiography, which appeared on the pages of the Erdélyi Helikon in 1929, he wrote: „I have already tasted suffering, too...”. We are told about this suffering, about his illness mainly in his letters and poems, as medical documents are available only from the last four months of his life.

It remains an exciting question both for the history of medicine and that of literature, how such a life-work could be born in the shadow of death?

What gave the power to the fragile, ailing Dsida, to create such an oeuvre in his short life? The answer might be found, besides his talent, in his upbringing, and in the belief and sense of duty springing from it.

His illness, his religious belief and devotion gave Dsida such powers that enabled him to bring his contribution „to the lyrics of the world” Kabdebó (2012) even in the shadow of death.

Kulcsszavak: a halál árnyékában, vallási meggyőződés, odaadás, líra

Key words: Shadow of death, religious conviction, devotion, lyrics of the world

„ Dsida Jenő ... Élete rövid volt, azt is súlyos szervi szívbjaj árnyékolta. Mégis olyan költői művet hozott létre, amelyet figyelmen kívül hagyni megbocsáthatatlan könnyelműség lenne.,, írja a kortárs költő, Szemplér Ferenc.

Mind az orvostörténet, mind az irodalomtörténet, szempontjából izgalmas kérdés, hogyan születhetett ilyen életmű a halál árnyékában? Mi ad erőt a törékeny, beteges Dsidának, hogy rövid élete során ilyen életművet hagyjon hátra? Erre, a tehetségén túl, a neveltetése, és az ebből fakadó hit és kötelességtudat adhat feleletet.

A költő édesanyjának elmondása szerint, a szívbetegség a vörheny szövődményeként

alakult ki, míg Imbery Melinda, a költő felesége arról tesz említést, hogy a férje úgy mondta, hogy betegsége a szív veleszületett fejlődési rendellenességének következménye. Ez utóbbit látszik alátámasztani az a beszélgetés, amelyet a költő leírt a falticeni-i (Románia) orvoskapitánnyal folytatott beszélgetése kapcsán, ahová a katonai szolgálatra való egészségi alkalmasság megállapítása miatt küldik:

„Az egyik rubrika kitöltésénél azt kérdezte tőlem:

- Mi baja van?

- Insufficiencia cardiacá /szívelégtelenség/- feleltem.

- Mi az?

- Comunicatie interventriculara /kamrai septumdefectus/.

Értetlenül bámult rám.

-Miocardita /szívizomgyulladás/- tettem hozzá. - Suflu cardiac /szívzörej/.

- Beteg a tüdeje? - kérdezte most már mérgesen.

- Dehogy; a szívem...” Dsida (2009:32)

Itt számos állítás elhangzik, a költő szívbetegségéről, amelyek mind igazak lehetnek, de a kamrai septumdefektus meglete mindenképpen veleszületett szívbetegségre utal. Természetesen, a későbbiekben kialakulhatott a vörheny szövődményeként a miocarditis /szívizomgyulladás/ illetve a billentyű elégtelenség, de erre utaló orvosi dokumentumok nem álltak rendelkezésünkre.

„A szenvedést is megkóstoltam már...” írja az Erdélyi Helikon 1929-es évfolyamában közzétett önéletrajzában a költő. Erről a szenvedésről, betegségéről főleg levelezéséből, verseiből értesülünk, orvosi dokumentumai főleg a halálát megelőző négy hónapból vannak.

Az elemi iskola első osztályát a budapesti Szarvas utcai iskolában végzi, majd 1914-ben, miután édesapját behívják frontszolgálatra, az édesanya két fiával, Jenővel és Aladárral, Beregszászra költözik a nagyszülőkhöz.

Erre a költő így emlékszik:

„Magunk maradtunk, gyöngé, árva három,
kiket az útból bárki félre dob.
Öcsém két éves, én a hatot járom
és aki „hármunk közt a legnagyobb”,
anyuska is legfőljebb buszonhárom. [Láng (2009)]

(Tükör előtt)

Édesanyja elmondása szerint, Jenő ekkor betegszik meg és súlyos vörhenyen esik át, amelynek szövődményeként kialakult a miocarditise /szívizomgyulladás/ illetve a szívbillentyű elégtelensége, amely meghatározza egész életét, és következményesen korai halálát is. Ezt a betegséget így idézi fel a költő:

„Kis felvidéki város, vén Beregszász,
gazos Fürdőkert, sáros Vérke-part,
agg csöndedből ma is felém remeg száz

*félálom-émlék, ködlepett, zavart –
kanyaró, vörheny, zegzugos öreg ház,
matrózruhá, melyet mamuska varrt,
iskolaudvar, felzsibongó hajsza,
nagyapám szűrős, pedrettvégű bajsza” [Láng (2009)].*

(Tükör előtt)

A vörheny szövődményének gyakorisága járványonként változó. Ma már, az idejekorán kezdett penicillinkezelés megvéd a szövődmények kialakulásától, de abban az időben ez a lehetőség sajnos nem állt a gyógyítók rendelkezésére. A legyengült, „*sovány poronty*” - ahogy a költő magát jellemzi - jobban ki van téve a baktérium virulenciájának, és édesanyja elmondásából tudjuk, hogy nagyon súlyos szövődményként alakult ki a költő szívbetegsége.

Az így kialakult karditisszel billentyűhiba ritkán társul, de előfordul. Ez következett be Dsida Jenőnél is.

A fenti információkat összesítve: a költőnek volt egy veleszületett kamrai septumdefektusa, nagy valószínűséggel ennek *közepes súlyosságú* változata. Az ebben szenvedő betegek panaszmentesek, de fejlődésükben elmaradhatnak, és felső légúti betegségekre hajlamosak. Ezek Dsidánál fellelhetők voltak: törekeny testalkatú (1928-ban is csupán 47 kg, és levelében örömmel értesíti a családját, hogy hízott és már az 50 kg-ot elérte), ismételt felső légúti betegségeiről is tudunk, mert leveleiben erre többször is találunk utalást. Ezt támasztja alá felesége, Imbery Melinda visszaemlékezése: „*Emlékszem, hogy megijedtem, mikor először meghallottam, hogy ver a szíve! Nem is dobogott, hanem valósággal fújtatott. Született szervi szívbaja volt.*” [Dsida (2009:66)]

Ehhez társult a vörheny szövődményeként kialakult karditisz és a billentyűhiba.

Nem csoda, hogy a fiatal Dsida olyan sokat foglalkozik a halál gondolatával, és ahogy a felesége beszámol erről: „*Azt mindig mondta, hogy nem lesz hosszú életű.*” [Dsida (2009:66)]

Dsida 1914 és 1917 között Beregszászon fejezte be elemi, majd 1917 őszén pedig ott kezdte meg gimnáziumi tanulmányait.

Édesanyja szigorúan, de nagy szeretetben neveli a fiúkat, amit még fokoz a súlyos betegségen átesett Jenő féltése. Így, a gyermek Dsida, állandó tilalmak között, feltétlen engedelmségben nő fel, amire az édesanya így emlékszik vissza:

"Igen okos és nagyon jó, engedelmes gyermek volt. Ha elmentem bevásárolni, beültettem a nagydívány sarkába, kioktatva, hogy bárki csenget vagy kopog, ne szóljon, és senkit be ne engedjen, ha órák múlva jöttem haza, úgy volt, ahogy hagytam" [Csengeri (PIM)]

A betegségtudat és szorongás mellett azonban ezek az eszmélés évei is. A maga alkotta világba, a könyvek varázslatába menekül:

*„Százkalandú Verne,
Grant kapitány s derék Strogoff Mihály
s te könyvszekrény, csudák csilláros terme!
Zalán futását félretenni fáj,
.....*

*Szerény személyem szótlantul örül
s fokos kötettel – senki meg ne lássa, –
a padláslétra tetejére ül.
Megbabonázta Jókai varázsa,
a lágymeséjű, vágyzenéjű húr
ezüst zsongása: Az új földesúr” [Láng (2009)].*

Az édesapa, Dsida Aladár („Egyenruhát visel a ház ura,/a hadnagy úr. Merész, sasorrú, nyalka.” [Láng (2009)]) a háború első évében orosz fogságba esett, ahonnan 1918-ban került haza. Ekkor kinevezik a szatmárnémeti vasútállomás parancsnokává, s családjával együtt ide költözik.

Ezek az évek sok szempontból meghatározóak a fiatal Dsida életében. Valószínű ekkor született az a drámai élmény, amit a *Tükör előtt* c. versében feldolgoz

*„Ott állt apám a nagy tükör előtt
marcona, pompás díszegyenruhában.
Még álmomban sem láttam eddig őt
ily büszkén, daliáknál daliábban.
Sudár fenyő-alakja egyre nőtt
s káprázva néztem, mily szikrázva szórja
csillagtüzét sok gombja és zsinórja”[Láng (2009)]*

A kulcslyukon keresztül leskelődő kisfiú, megrendülve tapasztalja, hogy

*„Egy ócska szék nagyot jajdulva reccsent,
szegény apám leroskad, mint kit a
zuhanó téglát le s hosszú, fojtott
zokogás rázta vállain a bojtot.” [Láng (2009)]*

Lisztóczy László szerint „A tovatűnő ifjúság, az összeomlás és Erdély elvesztésének fájdalma tört föl ebben a zokogásban, tanúskodva egy nemzet és egy nemzedék tragédiájáról.” [Lisztóczy (2007:7)]

Dsida erről így ír:

*Most fogtam fel, hogy mit vesztek ők,
mikor igába tört a gőgös úr-nyak:
a szirti fák, a lombos vakmerők,
testőrei a haldokló Hadúrnak.” [Láng (2009)]*

S valóban, ez az eszmélés egész életét meghatározó elkötelezettséget jelent, amiről a későbbiekben ő maga vall Benedek Eleknek írt levelében, s aminek megfogalmazása végül a *Psalmus Hungaricus*-ban teljesedik ki:

*„Nincs más testvérem, csak magyar.
Ha virrasztok, miatta állok poszton,
csak tőle kérek kenyeret
s csak ő, kivel a kenyeret megosztom”
[Dsida (2005: 167)]*

A szülei szigorú vallásos nevelésben részesítették. Rendszeresen járnak templomba, részt vesznek a hívők számára előírt egyházi szertartásokon. *„Családi életüket és szokásaikat is az egyház tanításaihoz és vallási szükségleteikhez igazították, el nem mulasztották például a napszakokhoz vagy a közös étkezésekhez fűződő imákat. Édesapja egy 1924-ben közzétett hirdetés szerint tagja volt a Katholikus Charitas hatvan fős választmányának. Édesanyja, csengeri Tóth Margit belépett a ferencesek harmadik, világiak számára alapított rendjébe”* [Lisztóczy (2007)]

Ez a vallási élmény líráját is áthatja, *A pántos kapukon túl* című versében így vall erről:

*„Hiszem, hogy Krisztus és a szent kereszt: tény
és rajta kívül minden hiúság.”* [Dsida (2005:150-153)]

„Dsida Jenő nem tetteivel, személyes példájával, nem egy szerzetesi életvitel mintájával próbálta ezt a példát követni és másokat e példakövetésre buzdítani, hanem verseiben mutatta fel azt az emberi magatartást, amely ilyen imitáció Christi-ként fogható fel.” [Láng (2003)] - írja Láng Gusztáv.

A fentiek ismeretében szinte természetes, hogy gimnáziumi tanulmányait a Pázmány Péter Királyi Katholikus Főgimnáziumban folytatja 1919-1925 között.

Itt kezd el verselni, a gimnázium önképzőköreinek elnöke és az iskola *Sógorság* című lapjának szerkesztője, amelyben 1923-ban a *Bábel* című verse megjelenik Zsidó Adolár néven.

A népszerű fiatalember a szünetekben verseit felolvassa társainak, amit a tanárok közül nem mindenki néz jó szemmel.

1923-1924-ben jelentek meg első versei Benedek Elek *Cimbora* című gyermekújságában.

Ez a kapcsolat döntő lesz Dsida életében. Benedek Elek, a versek közlésén túl, atyai barátságával is kitünteti, a költő első mestere és példaképe lesz.

A hit mellett ott találjuk a korán jelentkező küldetéstudatot is. Benedek Eleknek írja 1924. szeptember 3-án:

„...Az én céloim nem a dicsőség. Én nagyobb, többet akarok, én a népek szeretetét akarom. Ha ehhez az én szeretetem elég lenne, már célnál is lennék, mert senki sem szereti talán fáját, anyanyelvét olyan lángolóan, mint én. De ehhez akarat, kitartás, munka és egészség is kell...” [Dsida (2009:13)]

Ez utóbbiból azonban kevés van. Ugyanebben a levelében írja:

„Nekem meglehetősen javult a betegségem mostanában, de azért egészségről még szó sem lehet. A szívem még mindig tesz olyan tréfákat, hogy minden harmadik ütése kimarad.” [Dsida (2009:14)]

Ez azt is jelenti, hogy nem csak a billentyűhiba, hanem egy ritmuszavar is súlyosbítja állapotát. Bár fenti levelében igyekszik erről tárgyilagosan beszélni, de tudjuk, - és ez a költő soraiból is kitűnik, - hogy a szívbetegsége félelemmel, borzalommal tölti el:

Vonagló kis szív!

.....

*Most egyre szűrja, vérzi a gonosszá
fent tüskék koszorúja. Fekete*

pók mássza meg és borzalmat bogoz rá. [Láng (2009)]

Az éppen szárnyát bontogató költőt azonban ez csak még elszántabbá teszi, és alázattal dolgozik:

„Mindent, mindent elkövetek, hogy előrehaladjak, és gyűlölöm az elbizakodottságot, mint a haladás legnagyobb ellenségét!... Büszke vagyok a Nagypó szeretetére és dicséretére, de csak előlegezett ajándéknak tekintem őket, melyeket utóbb szeretnék erőmtől telhetően kiérdemelni....” [Láng (2009)]

Benedek Elek biztatására kezd idegen nyelveket tanulni, különösen az erdélyi testvérepek nyelvét, a román és a németet. Erről is beszámol mesterének ugyanabban a levélben:

„Az idegen nyelvet igen szeretem tanulni. Ezek képezik és adják a filozófia mellett a legtöbb munkát nekem. A románban annyira haladtam, hogy verset is írtam már e nyelven.” [Láng (2009)]

Ennek az ösztönzésnek köszönhetően írhatta le a *Psalmus Hungaricus* című versében, hogy „Nyolc nemzet nyelvén szóltam életemben” [Dsida (2005:167)]

Az érettségi előtt verset írt *Valami fáj* címmel (más források szerint *Karácsonykor* címmel), amelyet a *Szamos* című szatmári lap közölt.

*Találjátok ki: mire gondolok?
Arra, hogy ott künn hófehér a táj
és közeleg a szép mesés karácsony,
– s valami fáj.*

*Sok-sok testvérrre gondolok,
kik görnyednek az átoksúly alatt
és velem együtt nézik a karácsonyt
és a havat.*

.....

*Azután arra gondolok,
hogy hoz-e most a kis Jézus fenyőt?
és jaj, de másképp írnám ezt a verset
– tíz év előtt... [Dsida (2005:296)]*

1924.

Erről tudomást szerzett az igazgató és fegyelmit indított ellene. Irredentizmust magyaráztak a versbe, ezért kicsapták a katolikus gimnáziumból (ekkor már Liceul Eminescu) és Románia összes gimnáziumából. Egy országgyűlési képviselő közbenjárására (Dragos Teofil) végül sikerül tisztázni, hogy a verset egészen más indításból írta, így visszavették az iskolába.

Természetesen, ezek az izgalmak nem tesznek jót, az amúgy is szívbeteg Dsidának, de mert tudja, érzi, hogy az érettségén nem számíthat pártatlan elbírálásra - ami mint kiderült igaz is volt, mert az igazgató úgy tájékoztatta a bizottságot, hogy veszedelmes "irredenta" a fiatalember, és ezért törekedjenek arra, hogy a vizsgán megbuktassák – még nagyobb elszántsággal készül a vizsgára. Bár alaposan kikérdezik, de annyira felülmúlja tudása a társai tudását, hogy végül kénytelenek átengedni a vizsgán.

Ezt a nyomasztó élményt Dsida így idézte fel:

„Pontosan emlékszem: huszonegyen álltunk a bizottság elé, fagyott lélekkel, dermedt

ijedtséggel, torkunkban dobogó szívvel, a Satu Mare-i Eminescu-líceumban. A rosta keményen dolgozott: huszonegy magyar fiú közül mindössze ötünknek sikerült az érettségi” – írta Tízéves nem-találkozó című tárcájában a kolozsvári Keleti Ujságban, 1935-ben. [Láng (2009)]

A gyermek- és korai ifjúságának versei 534 költeményt ölelnek fel. Ezekben teremti meg azt a sajátos költői világot, amelyről Kabdebó Lóránt írja „*Mintha T. S. Eliot varázsos kései remekeit előlegezné, az amerikai angol költő megváltásra találó rózsakert szimbólumában fedezem fel azt a múlt századot ellenpontosító költészetet, amelyet Dsida már gyermeki verseiben is annyira keresett.*” [Kabdebó (2012)]

A sajátos látásmódját bizonyítja az is, hogy a halál nem a romantikus értelemben fordul elő a verseiben, mert ő nem vágyja a halált, hanem érzékeli azt, és képes erről játékosan verselni:

*„Szívemből kék virágot
sarjastok kedvesen:
hadd bukkanjon reá
sétáló kedvesem,
ki két napig pirosra
dörzsölte szép szemét,
mivelhogy béke lettem,
boldog por és szemét.”* [Láng (2009)]

(Így dudolok az uccán)

A halál gondolata mellett mindig jelen van az életigenlés is. Így, míg a nála két évtizeddel idősebb költőgeneráció lírája: fenséges, komor hegyvonulat, az elmúlás színeiben magasodik az ég felé, addig Dsida lírája az a tisztaság, ahol játékos verőfény világít és az öröm fürge csermelye fakad.

Rövid élete alatt két kötete jelent meg: a *Leselkedő magány* (1928) és a *Nagycsütörtök* (1935). Harmadik kötete, az *Angyalok citerája* már halála után jelenik meg, de a *Tükör előtt* című verses önéletrajzának korrektúráját halálos ágyán még elvégezte, és nem kis iróniával jegyezte meg, hogy halála „Jó reklám lesz a Helikonnak...”

Súlyos, ágyhoz kötött beteg négy hónapig volt. A láza decemberben kezdődött, de még karácsony előtt dolgozott, majd ezt követően került a kolozsvári zsidó kórházba, ahol olyan hírességek kezelték, mint Mátyás Mátyás professzor, de a kialakult *szívburokgyulladás, szepszist* és ennek talaján létrejött *trombusokat*, végül az *agyvérzést* már nem élte túl.

1938. június 7-én este, ahogy azt előre látta („Este érkezem”), meghalt .

*„Bocsánat, mondom én is. Indulok.
Kabátomat vigyázva leakasztom,
gyűrött, halotti leplemért nyúlok.
Szunnyad már minden, nem szólít marasztón
az ifjúság sem, egyre halkulók
a lépteim, csak árny vagyok, riasztón
lopodzó árny...”* [Dsida (2005)]

(Tükör előtt)

Az irodalmi kánon, még adós, a „*Mozart-alkatú csodagyermek*” -et [Kabdebó (2012)]

még nem sorolta az őt megillető helyre, pedig a betegség, a hit és elkötelezettség olyan erőket mozgattak meg Dsidában, amelyek a halál árnyékában is lehetővé tették, hogy „*a világ lírai teljesítményéhez.*” [Kabdebó (2012)] hozzájáruljon.

Imbery Melinda, a költő felesége, egyik vele készült interjúban nyilatkozta, hogy nem tudta teljesíteni a költő *Sírfelirat* című versében, 1935. július 9-én megfogalmazott végakarátát, hogy felejtse el arcának „*romló földi mását*”.

„*Megtettem mindent, amit megtehettem,
kinek tartoztam, mindent megfizettem.
Elengedem mindenki tartozását,
felejtsd el arcom romló földi mását.*” [Dsida (2005:207)]

Bár volt idő, amikor többen törekedtek a magyar irodalomban arra, hogy ez a végakarát teljesüljön, szerencsénkre ez nem sikerült. Az *Erdélyi Helikonban* 1929-ben jelent meg a költő rövid önéletrajza, ahol azt írja:

„*Valami lesz belőlem, de még nem tudom: mi.*”

Ma már tudjuk: ő volt a költő, aki „*Sors elől szökve, mégis szembe sorssal*” (*Nagycsütörtök*), [Dsida (2005:60)] élt és alkotott a magyar és a világirodalomban is maradandót.

Irodalom:

DSIDA JENŐ: *Légy már legenda, Összes verse és műfordítása* Szerk. CSISZÉR Alajos, Budapest, Püski Kiadó 2005.

DSIDA JENŐ *emlékkönyv*. Szerk. POMOGÁTS Béla, Budapest, Lucidus Kiadó 2009.

DSIDA ALADÁRNÉ szül. CSENGERI TÓTH MARGITnak a Petőfi Irodalmi Múzeumban őrzött gépiratos visszaemlékezése.

KABDEBÓ LÓRÁNT: *Megváltó félelem. Dsida Jenő összegyűjtött versei*, Magyar Nemzet 2012. január 28., a Magazin 35. oldalán.

LÁNG GUSZTÁV: *Az imitáció két jelentése Dsida Jenő költészetében*, POETA

ANGELICUS: *Írások Dsida Jenőről és költészetéről*

Szerk- LISZTÓCZKY László, Eger, Dsida Jenő Baráti Kör, 2003

LÁNG GUSZTÁV: *Dsida Jenő élete és költészete*, in : Dsida Jenő összegyűjtött versei, szerk.: LÁNG Gusztáv és URBÁN László, ISBN 978-963-9882-26-3, Szombathely, Savaria University Press és a Fiametta Bt, 2009.

LISZTÓCZKY LÁSZLÓ: *Emlékezések városában*. Eger, Dsida Jenő Baráti Kör, 2007.

A holló, mint jelkép régi iratokban

The raven as a symbol in ancient scriptures

D. Forrai György PhD
forrai.gyorgy@chello.hu

Initially submitted October 05. 2012; accepted for publication December 15, 2012

Abstract:

The author, gleaning in ancient scriptures, gives an account of the different symbols of the raven

Kulcsszavak: A holló, mint életmentő, mint meteorológiai indikátor, mint Isten büntetésének közvetítője,

Key words: The raven as life-saving, as a meteorological indicator, as a transmitter of divine punishment,

Mindössze negyven évet élt a tragikus sorsú amerikai költő, Edgar Allan Poe (1809-1849). Bús magányában és imádott nője utáni gyászában éjszaka egy képzeletbeli holló (helyesebb volna úgy írni: A Holló) látogatja meg, melyről verset ír: ez a vers a reménytelen és kilátástalan élet örök jelképe marad a világirodalomban.



Edgar Allan Poe: A holló (részlet, Tóth Árpád fordítása)

"Látnok!", búgtam, "szörnyű látnok, ördög légy, madár, vagy átok,
Hogyha istent úgy félsz mint én s van hited, mely égre száll,
Mondd meg e gyászterhes órán: messzi Mennyben vár-e jó rám,
Angyal néven szép Lenórá, kit nem szennyez földi sár,
Átölel még szép Lenórá, aki csupa fénysugár?"
Szólt a Holló. "Soha már!"

De nemcsak a bánat, a kétségbeesés hírnöke a holló. Nézzük meg néhány ókori iratban egyéb szimbólumok hordozójaként is.

Illés próféta életének egy epizódját örökíti meg a *Királyok I. könyve* (17: 1-7). „És szóla a Thesbites Illés, a Gileád lakói közül, Akhábnak: Él az Úr, az Izráel Istene, aki előtt állok, hogy az esztendőben sem harmat, sem eső nem leszen; hanem csak az én beszédem szerint. És lőn az Úrnak beszéde őhöz, mondván: Menj el innét és menj napkelet felé, és rejtezzél el a Kérith patakja mellett, mely a Jordán felé folyik. És a patakból lesz néked italod; a hollóknak pedig megparancsoltam, hogy tápláljanak téged ott. Elméne azért, és az Úrnak beszéde szerint cselekedék; és elméne és leüle a Kérith patakja mellett, amely a Jordán felé folyik. És a hollók hoztak néki kenyeret és húst reggel és este, és a patakból ivott. És lőn néhány nap múlva, hogy kiszáradt a patak; mert nem volt eső a földre.”

Jézabel, Akhábnak, Izráel királyának a bálványimádó felesége, kíméletlen ellensége volt a prófétának, aki kénytelen volt többször is menekülni, hogy életét mentse. Egyik ilyen eseményt rögzíti a fenti idézet. A Kérith patak a Jordánba ömlik, és ha elmarad a téli esőzés, ma is szárazságot okozhat a környéken, „igazolva” a bibliai leírást. Az már kevésbé érthető, miért nyert el a holló ilyen „kitüntetett” szerepet, hiszen a holló a „tisztátalan” madarak közé tartozik. Mégis kap más szerepet is az ősi történetekben: valóságos „meteorológiai indikátor”, amikor Noé, hogy meggyőződjék az özönvíz apadásáról, „kibocsátá a hollót, és az el-elrepült, meg viasszállt, míg a vizek a földről felszáradának” (*Genesis könyve* 8: 7). A holló, mint élelemhordozó, megjelenik a keresztény hagiológiában (a szentek életével foglalkozó tanban) is: holló táplálja Remete Szent Antalt, s amikor meglátogatja Szent Antal, a holló kétszer annyi kenyeret hoz (*Legenda Aurea* XVIII.). Másutt azonban Isten büntetését közvetíti: *Ézsaiás könyve* 34: 11, s kivájja az ember szemét (*Példabeszédek* 30: 17). *Hollónak persze nem* – de ezt már én teszem hozzá.

Egy másik történetben a holló Izrael táborát menti meg. Az óriás Og kiszakítja a hegyet, hogy Izrael táborára borítsa. Fejére emeli, de a holló átfúrja és az a nyakába szakad.

A „derék madarak” a római mitológiából sem hiányoznak. Cicero az elítéltek listájára került, ezért birtokára, az itáliai Caieta város közelébe menekült. Amikor a fölkkutatására küldött személyek közeledtek, hollók szálltak be a kunyhójába, káromlásukkal fölkellették álmából, s lerángatták róla a ruháját. Rabszolgái felismerték, hogy ez az istenektől származó csodajel.

Gellius leírása szerint Valerius Maximus katonai tribunussá lett. Akkortájt történt, hogy a pomptini mezőn egy gallus csapat jelent meg és hatalmas termetű vezérük párviadalra vállalkozó harcost hívott ki a római seregből (Góliát-Dávid analógia!). Egy holló a bajvívásban meglehetősen „sportszerűtlenül” vett részt: folyton-folyvást zavarta az óriást. Következésképpen a győztes a *Corvinus* melléknevet érdemelte ki.

Lehet, hogy csak a róka okosabb a hollónál? Az aiszoposzi róka egészen biztosan, mivel kiénekelte a csőréből a sajtot...

Kósa László: Pisti a gyógyszergyárban

(Örkény István a száműzetésben)

Laszlo Kosa: Steve in a pharmaceutical company (Stephen Örkény in exile)

Dr Soltész Katalin

k.soltesz1@chello.hu

Initially submitted October 05. 2012; accepted for publication December 15, 2012

1956 végétől Örkény válságos helyzetbe került. 1953-tól az akkori reform-kommunista íróellenzék neves tagjának számított. Amit 56 vérzivataros napjaiban nyilvánosan mondott az Írószövetségben, és a Rádióban, elegendő volt ahhoz, hogy bár büntetőjogi eljárás nem indult ellene, a kultúrpolitika szigorú büntetésre ítélje. 1959-ben írt önéletrajzában erről így ír:

„nincs ellenem tilalmi rendelkezés, de olyan önkritikai természetű írást kértek tőlem, melyet nem éreztem méltányosnak. Ezért nem jelent meg két utolsó könyvem.” Kenyérkereső állását elvesztette, az irodalmi sajtó új lapjaiban nem jelenhetett meg, fordítói, lektori, filmgyári munkát még álnéven sem kaphatott. Egészsége, magánélete is válságba került. Ebben a szükséghelyzetben felhasználni kényszerült a harmincas években szerzett két egyetemi diplomáját: a vegyészmérnököt és a gyógyszerészt. Aczél György, akkori művelődésügyi miniszterhelyettes támogatásával sikerült státust kapnia az Egyesült Gyógyszer- és Tápszergyárban. (Ma EGIS Gyógyszergyár.) 1958 és 1963 között ez a munka biztosította megélhetését. Dr. Kósa László, a gyár volt osztályvezetője erről az öt hosszú évről írta meg irodalomtörténeti fontosságú, dokumentumértékű beszámolóját.

Örkény István a gyárban nem végzett mérnöki vagy gyógyszerészeti munkát. Gyógyszerészeti ismeretekre alapozott dokumentációs tevékenységgel bízták meg a Gyógyszerismertető Osztály munkatársaként (a jól hangzó tudományos munkatársi címmel): orvosok és gyógyszerészek számára írt szakmai tájékoztatókat az új gyógyszerekről, kiemelten a klinikai vizsgálatok alapján a gyógyszer javallatairól, ellenjavallatáról, toxikológiai jellemzőiről, ezek értékeléséről és rendszerezéséről. Mindezeket a külföldi szakirodalomból és az itthon elvégzett vizsgálati adatokból lehetett meríteni. A gyógyszer törzskönyvezéshez a hazai és a külföldi egészségügyi hatóságokhoz egyaránt csak kellő dokumentációval alátámasztott forgalomba-hozatali engedélykéréssel volt érdemes fordulni. A gyógyszerismertető írásművek szerkesztése gondos munkát igényelt: alapvetően a gyógyszerrel egybegyűjtött ismeretanyag lelkiismeretes tanulmányozását, a szakmai lényeg megragadását és némi íráskészséget követelt.

Ezek az ismertetőik Örkény kezében tulajdonképpen a szó szoros értelmében küllemük és közvetlen hangvételük alapján „orvosi levelek” voltak. A klinikai vizsgálatokról szóló értékelés alapján röviden, figyelemfelkeltően és olvasmányosan megírva.

Azokról a készítményekről, amelyeket a gyár ezekben az években hozott forgalomba, az első információt Örkény István megfogalmazásában kapták kézhez az érdekeltek, kihasználva írói készségét és kitűnő idegen nyelv ismeretét.

A kézirat nyilvántartás szerint Örkény sok gyógyszeréről írt ilyen körlevelet. A korabeli bejegyzések szerint az Örkény szerzőségét feltüntető kéziratok a 138. és 623. sorszámuak közé esnek. Ezekben az években került forgalomba pl: Andaxin, Frenolon, Gastroamat, Gerovit, Gracidin, Hibernál, Hirepin, Kofka, Lidocain, Nitropenton, Piperacat, Pipolphen, Relaxil-G, Synapleg, Trioxazin. A kéziratot az Országos Gyógyszerészeti Intézetnek kellett jóváhagynia, ezután kerülhetett a nyomdába, majd postai úton a címzettekhez.

A körlevelek közül megtalálhatjuk a LIDOCAIN injekció különböző szakterületeken való széleskörű felhasználásáról szólót, úgymint: stomatológia, kis- és nagysebészet, szülészeti, nőgyógyászat, szemészet, urológia és a belgyógyászat területén. Leírja a 4%-os procain-adrenalin és a 2%-os Lidocain-adrenalin, ill. adrenalinmentes Lidocain összehasonlító vizsgálatát, ezek szubjektív hatását, pulzusszám és vérnyomás változást, analgesia mélységét, latencia idejét, összevetve a Corbasillal, ill a Corbocainnal is. Következtetés: a Lidocain megfelel és alkalmazható vezetési és felületi érzéstelenítésre. /Ma inkább az Ultracaint alkalmazzuk)

A szakterületi ismertetéseket részletes összefoglalás követi. Hasonló részletes ismertetés jelent meg a többi készítménnyel kapcsolatban is, feltüntetve a vizsgálatokban részt vevő intézményeket és orvosokat is.

Az orvosi körlevél sorozatnak az engedélyezés megtagadása vetett véget. Ebben szerepet játszhatott az is, hogy idővel a körlevelek kezdtek az értelem helyett inkább az érzelmekre hatni. Ezzel együtt elmondható, hogy Magyarországon a gyógyszerismertető „levelek” Örkénnyel kezdődtek és egyben vele is fejeződtek be, éveken át betöltve információ hordozói funkciójukat.

Inkább irodalmi értékűnek tekinthető a Kofka tableta forgalomba hozatalának előkészítésére kapott feladata, a „Szemelvények a kávéivás történetéből”, tekintve, hogy a kofka hatóanyaga a koffein.

Örkény volt a Nymphis medicis című, 1963-ban megjelent orvostörténeti könyv szövegének szerkesztője. A jelentős kultúrtörténeti művet külföldi partnereknek ajándékozta a gyár. A Semmelweis nevét viselőn kívül további tizenegy hazai gyűjteményből válogatott orvos- és gyógyszerésztörténeti ritkaságok szerepelnek benne.

1963 áprilisában megemlékeztek a Gyógyszergyár alapításának 50. évfordulójáról. Az ünnepség előkészítésében Örkény feladata volt a fellépő művészek szerepeltetésének megszervezése, valamint a gyár történetét feldolgozó kiadvány megszerkesztése, amit később Örkény-Balogh –féle kiadványnak neveztek.

Olykor- társadalmi munkában - a gyár üzemi híradójába is írt rövid riportot. Akkoriban Karil volt a neve a szerény kivitelű, házilag sokszorosított csupán néhány száz példányban megjelenő üzemi híradónak. Legemlékezetesebb maradt a „Miért nincs mindenkinek frizsiderje?”, melyben gyilkos humorral ír az adminisztrációban foglalkoztatottak nagy létszámáról, akik az egyik üzemben éppen heverésznek, a másikban éppen lézengenek, vagy a napon sütkeznek. Aláírás: „a Szerkesztőség legszürkébb tagja”

Örkény István már nem volt a gyár dolgozója, amikor a szerkesztőbizottság többek között neki is köszönetet mondott közreműködéséért.

1963-ban közös megegyezéssel megszűnt gyári munkaviszonya, visszatérhetett az irodalmi életbe, amely a Kossuth-díjig és a világhírnévig vezetett.

Kósa László saját emlékeinek megerősítésére, kibővítésére segítségül hívta azokat a volt munkatársakat, akik feltehetően valamilyen kapcsolatban voltak Örkénnyel.

Közvetlen munkatársai kivétel nélkül kedvelték és nagyra becsülték Örkényt. Hamar megtalálta a fiatalokkal is a hangot, kapcsolatteremtő készsége, közvetlensége segítségével. Ha kettesben voltak, továbbgondolkozásra készítő, filozofáló, tanító hangot ütött meg, ha többen voltak együtt, akkor általában humorizáló, anekdotázó volt.

Szívesen csatlakoztak hozzá - pl. ebédnél –, hiszen vele együtt lenni mindenkor élményt jelentett és tanulságos is volt: szellemessége, humoros történetei miatt.

A tréfát, a humort valahogy alaptermészetének tartotta, egyfajta látásmódnak. Nem egyszer hangoztatta: mennyire szeretne végig viccelni egész életét. Ez az életszemlélet segítette át a munkaszolgálat megaláztatásain, embert próbáló szenvedésein. Munkatársainak néha beszélt a fronton átélt eseményekről, a négy évet meghaladó hadifogság keserveiről. Elbeszélte annak történetét is, hogy hogyan sikerült a fogság életét veszélyeztető borzalmaitól, az éhségtől, betegségtől, a csontig hatoló hidegtől megmenekülnie. Politikai átképzésre, antifasiszta iskola hallgatójának sikerült jelentkeznie. Így maradt életben, így kerülhetett haza fogságának ötödik esztendejében.

Természetesen a háborún kívül sok mindenről esett szó: külföldi útjainak élményszámba menő epizódjairól, fiatalkori élményeiről, Karinthy Cinivel közös heccekről, Zelk Zoltán, Vas István költőkről, Mihályi András zeneszerzőről. Szeretett néha a kollegái rovására is heccelődni, amiről több volt munkatársa is beszámolt, de volt, aki még egyetemista korának csínytevéseire is emlékezett.

Egyes visszaemlékezők szerint sokat foglalkozott a halál kérdésével. Azt tartotta, hogy a halál szinte születésünk pillanatától kezdve velünk van, bennünk lakozik, még akkor is, ha erre soha nem is gondolunk. A halál természetes, másokkal soha meg nem osztható, éppen ezért a legszemélyesebb emberi esemény. Csak az ember tudja a világ valamennyi teremtménye közül, hogy a születés kikerülhetetlen ellenpólusaként vár rá – ki tudja mikor, ki tudja hol a halál.

1956-57-ben könnyedén távozhatott volna nyugatra, hiszen számos barátjára is számíthatott volna, és édesanyja és nővére már régóta Dél-Amerikában élt. Ő maradt. Nyilvánvalóan magyar akart maradni.

Köszönöm Radnóti Zsuzsának, amiért kölcsön adta ezt az értékes írást
